

# NEFROPATÍA LÚPICA

*Autor*

Dr. Guillermo J. Guerra Bustillo

*Colaboradores*

Dra. Eva Barranco Hernández, Dr. Amaury Lorenzo Clemente, Dr. Gerardo Borroto Díaz, Dr. Pedro Ponce Pérez, Dra. Miroslaba Dalas Guiber, Dra. Marta V. González Álvarez, Dr. Carlos Guerrero Díaz, Dra. Famet Alfonso Sat, Dra. Asela Infante Suárez, Lic Teresa Torres Torres, Dr. Miguel Estévez del Toro, Dra María C. Benitez García, Dr. Agustín Chong López, Dr. Ernesto Arteaga Hernández, Dra. Elena Kokuina, Lic. Dania Consuegra Silverio, Dr. Adalberto Ballester Santovenia.

*Participan*

Reumatología, Medicina Interna, Inmunología, Laboratorio Clínico, Banco de Sangre, Anatomía Patológica

## INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) clasifica como el prototipo de enfermedad inflamatoria autoinmune no órgano específico. Dependiendo de factores raciales y geográficos, la prevalencia de LES varía entre 15-200 casos por 100 000 habitantes con mayor prevalencia en asiáticos y afroamericanos. La incidencia anual es de 4 casos por 100 000 habitantes con variación de 1.8 a 7.6. El LES afecta con mayor frecuencia a pacientes entre los 20 y 40 años de edad con franco predominio del sexo femenino (10:1).

La etiología del LES es desconocida; estudios genéticos y epidemiológicos sugieren una etiología poligénica y multifactorial, planteándose que sobre una base de susceptibilidad genética actúan factores ambientales (infecciones virales, drogas, radiaciones ultravioletas) que inducen una respuesta inmune anormal con formación de anticuerpos dirigidos fundamentalmente contra antígenos intranucleares e intracitoplásmico que es dependiente de las células T (enfermedad **T helper** 2).

Evidencias surgidas en la última década señalan a los nucleosomas (complejo macromolecular formado por DNA de doble cadena e histona) como los autoantígenos nucleares mayores y el proceso generador de estos es la apoptosis (muerte celular programada) alterada.

En pacientes con nefropatía lúpica (NL) se han identificado en la membrana basal glomerular: nucleosomas, anticuerpos antinucleosomas, anti-DNA y complejos nucleosoma-anticuerpos antinucleares.

Mecanismo patogénicos similares a los que producen las glomerulonefritis lúpica, participan en las vasculitis, artritis y la dermatitis lúpica.

La NL es la afectación visceral más frecuente en los pacientes diagnosticados de LES y de mayor impacto en la morbi-mortalidad. En estudios prospectivos si consideramos criterios clínicos está presente en 50 % de los casos en el momento del diagnóstico y eventualmente se desarrolla hasta en 75 % de los pacientes. Si consideramos criterios anatomopatológicos más de 90 % presentan afectación renal lúpica ya que existen casos que no tienen manifestaciones clínicas de nefropatía (nefropatía lúpica *silente*) y en la biopsia renal se demuestra inmunofluorescencia positiva y un espectro variable de lesiones.

La NL es muy heterogénea en sus manifestaciones clínicas, severidad y curso evolutivo y esta variabilidad es el reflejo de amplio espectro de anormalidades histológicas encontradas en las biopsias renales de los pacientes con NL y la evidente superposición entre ellas. Otro aspecto de importancia clínica es la posibilidad de transición entre los distintos tipos de NL que se han reportado entre 15 % y 40 % de los pacientes.

En el LES puede encontrarse toda gama de daño renal: nefropatías glomerulares, vasculares y tubulointersticiales. La mayor parte de los enfermos presentan una glomerulonefritis mediada por depósito de inmunocomplejos, aunque existen otras formas de NL de menor prevalencia (nefritis tubulointersticial, microangiopatía trombótica, síndrome antifosfolípido, necrosis tubular aguda, hipertensión acelerada o *maligna*, vasculopatía necrosante, etc.)

Hasta la década del 70 del pasado siglo 50 % de los pacientes con NL fallecían o acababan en diálisis a los 5 años después del diagnóstico, frecuencia que se eleva a 80 % a los 10 años. Actualmente, con los procedimientos diagnósticos y tratamientos precoces utilizados, el pronóstico general y de la enfermedad renal ha mejorado notablemente, evolucionando a la nefropatía terminal o falleciendo 20 % de los pacientes a los 10 años.

A pesar de la amplia literatura sobre el tema y de la indudable mejoría en el pronóstico de la enfermedad, el tratamiento del LES y en particular de la NL descansa aun sobre niveles bajos de evidencia científica. Esto se debe a la falta de buenos estudios controlados con una muestra adecuada. Al contrario, sobre este tema abundan los estudios no controlados, series de pocos casos y análisis retrospectivos que dificultan la obtención de conclusiones.

Por su variabilidad en la expresión clínica, por su complejidad diagnóstica y terapéutica y la posibilidad de desarrollar complicaciones secundarias a la enfermedad o su terapéutica, en la atención del paciente portador de NL confluyen varias especialidades, dependiendo su evolución en gran medida del enfoque integral de su manejo.

Este protocolo tiene el objetivo fundamental de disminuir la variabilidad innecesaria y mejorar la práctica clínica en los pacientes con NL en general y NL

severa en particular, facilitando la toma de decisiones apropiadas en circunstancias clínicas específicas y basada en la mejor evidencia científica disponible.

## **OBJETIVOS**

- Realizar caracterización anatomopatológica de la afectación renal de 100 % de los pacientes con diagnóstico de LES.
- Establecer el uso clínico de los índices de actividad y cronicidad en la definición del tratamiento y evolución de la NL severa.
- Incorporar el perfil serológico en el seguimiento de pacientes portadores de NL.
- Lograr mediante el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno la remisión de la NL severa y disminuir la progresión del daño renal.
- Instrumentar investigaciones en aspectos controversiales y novedosos del manejo de la NL.
- Trabajar en una base de datos de NL que nos permitan evaluar el impacto en la práctica clínica del Protocolo de Actuación.
- Lograr acercar nuestra práctica clínica a la mejor evidencia clínica disponible.

## **DESARROLLO**

### **Universo**

Pacientes con diagnóstico de LES con evidencia clínica o no de nefropatía, y pacientes con nefropatía y sospecha de enfermedad sistémica.

### **Muestra**

Pacientes portadores de NL ingresados en los servicios de Nefrología, Reumatología o Medicina Interna o seguidos por las consultas externas de estos servicios.

### **Criterios de admisibilidad**

- NL grave: proliferativa difusa (Clase IV) o focal (Clase III) con > 25 % de los glomérulos afectados o membranosos con síndrome nefrótico y/o disfunción renal.
- NL no grave: mesangial mínima (Clase I), proliferativa mesangial (Clase II) o proliferativa focal (Clase III) con < 25 % de los glomérulos afectados.
- Proteinuria, hematuria y/o disfunción renal aun sin documentación morfológica.
- Otras formas de nefropatía: túbulo intersticial o vascular.

### **Diagnóstico positivo**

No existe correspondencia entre la actividad extrarrenal y renal de LES: existen pacientes con formas de LES con afectación extrarrenal severa y sin datos de nefropatía y al contrario, pacientes con nefropatías severas con escasas manifestaciones extrarrenales.

### ***Criterios clínicos***

- **Renales**

- ⊕ Hematurias glomerulares, proteinurias o ambas.
- ⊕ Síndrome nefrítico, síndrome nefrótico, o síndrome nefrítico rápidamente progresivo.
- ⊕ Fracaso renal agudo.
- ⊕ Microangiopatía trombótica.
- ⊕ Túbulopatías.
- ⊕ Nefropatía silente.
- ⊕ Síndrome de hipertensión maligna o acelerada.

- **Extrarrenales**

- ⊕ Criterio de la ARA\*
- ⊕ Síndromes de anticuerpos antifosfolípidos (trombosis arteriales y venosas, trombosis del angioacceso, abortos recurrentes, trombocitopenia, hipertensión pulmonar, ATI-AVE y *livedo reticularis*).
- ⊕ Otros: fiebre, fatiga, pérdida de peso, fenómeno de *Raynaud*.

### ***(\*) Criterios de la ARA (1982) para clasificar el LES***

<b><i>Criterio</i></b>	<b><i>Sensibilidad (%)</i></b>	<b><i>Especificidad (%)</i></b>
Eritema Malar	57	96
Eritema Discoide	18	99
Fotosensibilidad	43	96
Úlceras Orales	27	96
Artritis (2 o más articulaciones)	86	37
Serositis (pleuritis o pericarditis)	56	86
Alteraciones Renales	51	94
Alteraciones Neurológicas	20	98
Alteraciones Hematológicas	59	89
Alteraciones Inmunológicas	85	93
Anticuerpo Antinuclear	99	49

### ***Criterios serológicos***

- ***Anticuerpos antinucleares positivos( ANA +)***

- ## Exámenes complementarios necesarios

- |  |                                    |
|--|------------------------------------|
| ✚ Hemograma con diferencial                          | Eritrosedimentación                |
| ✚ Lámina periférica                                  | Coagulograma                       |
| ✚ Glucemia   | Creatinina                         |
| ✚ Urea   | Lipidograma                        |
| ✚ Proteinograma                                      | Ácido úrico                        |
| ✚ Perfil hepático                                    | LDH                                |
| ✚ VDRL y anticuerpo antitreponema                    | Citomegalovirus, herpes virus, etc |
| ✚ Antígeno de superficie                             | Anticuerpo virus C                 |
| ✚ Anticuerpos antinucleares (ANA)                    | Anti-DNA                           |
| ✚ C <sub>3</sub> , C <sub>4</sub> y CH <sub>50</sub> | Factor reumatoideo                 |
| ✚ Ac anticitoplasma de los neutrófilos               | Crioglobulinas                     |
| ✚ Addis 2 h  | Urocultivo                         |
| ✚ Proteinuria de 24 h                                | Sedimento (cilindruria, dismorfia) |
| ✚ Ultrasonido renal y abdominal                      | Ecocardiograma                     |
| ✚ Rx de tórax  |                                    |

⊞ Otros en dependencia de los criterios clínicos.

## Criterios anatomopatológicos

### Indicaciones de la biopsia renal

- Evidencia clínica de nefropatía.
- Diagnóstico del LES según criterios de la ARA ( $\geq 4$ ).
- Diagnóstico del LES posible (2 criterios) o probable (3 criterios) que incluyan criterio renal.
- Ausencias de contraindicaciones.

En todos los casos se realizará microscopía óptica e inmunofluorescencia. La microscopia electrónica a valorar con el nefrópatólogo.

### Indicaciones de biopsia renal evolutiva

- Sospecha de transición a una forma más severa de nefropatía.
- Establecer criterio de no respuesta al tratamiento inmunosupresor.

## Clasificación de las nefropatías lúpicas

<b>Clases de glomerulonefritis</b>	<b>Características de la morfología renal</b>	
	<b>Microscopia óptica</b>	<b>Inmunofluorescencia</b>
<b><i>I- NL Mesangial mínima</i></b>	Normal	Depósitos mesangiales
<b><i>II- NL Proliferativa mesangial</i></b>	Proliferación y expansión mesangial, puede asociarse lesiones activas	Depósitos mesangiales y algunos endoteliales
<b><i>III- NL Proliferativa focal</i></b>	Proliferación endoextracapilar predominantemente segmentaria asociado a lesiones activas y/o esclerosante en $< 50$ % de los glomérulos	Depósitos predominantemente mesangiales y subendoteliales
<b><i>IV- NL Proliferativa difusa</i></b>	$> 50$ % glomérulos con lesiones segmentarias o globales predominantes con proliferación e infiltración celular	Depósitos mesangiales y capilares pero predominantemente subendoteliales
<b><i>V- NL Membranosa</i></b>	Engrosamiento uniforme de pared capilar	Depósitos inmunes subepiteliales y mesangiales
<b><i>VI- NL Esclerosante Avanzada</i></b>	Asociado a más 90 % glomerulosclerosis	Escasos depósitos o ninguno
<b><i>Otros tipos de N.L</i></b>	Nefritis túbulo intersticial Microangiopatía trombótica Nefropatía asociada al uso de AINEs Glomerulonefritis extracapilar paucimune	

## Índices de actividad y cronicidad

### Sistema de puntuación para la actividad y cronicidad en NL

	<i>Índice de actividad</i>	<i>Índice de cronicidad</i>
<b>Glomerular</b>	Hipercelularidad endocapilar	Esclerosis glomerular
	Infiltración de leucocitos	Crecientes fibrosas
	Necrosis fibrinoide/ cariorrexis*	
	Crecientes celulares*	
	Depósito hialino/asa de alambre	
<b>Tubulointersticial</b>	Infiltración celular mononuclear	Fibrosis Intersticial
	Atrofia Tubular	
<b>Máxima puntuación</b>	<b>24</b>	<b>12</b>

Ausencia = 0    Glomérulos afectados: <25%=1,    25%-50%=2    >50%=3

\*Índice cop doble score.    Austin III HA.NIH.

### Diagnóstico diferencial

- Glomerulopatías primarias vs NL oligosintomáticas e inmunosilentes.
- Nefropatías en el curso de otras colagenosis.
- Vasculitis de pequeños vasos.
- Microangiopatías trombóticas.
- Fracaso renal agudo
  - ⊕ Necrosis tubular aguda
  - ⊕ Nefritis intersticial aguda.
- Síndrome renopulmonar
- Enfermedad anticuerpo antimembrana basal glomerular (sínd. Goodpasture)
- Vasculitis sistémica ANCA asociada.
  - Von Wegener.
  - Poliangéitis microscópica.
  - Churg-Strauss.
  - Vasculitis intrarrenal.
- Vasculitis sistémica no ANCA asociada.
  - Crioglobulinemia
  - Síndrome de BEHCET
  - Púrpura de Schönlein-Henoch.

### Criterios clínicos de actividad de la nefropatía

- Cuantía de la proteinuria, aparición del síndrome nefrótico o aumento de la proteinuria en más de 50 % de la basal.
- Sedimento urinario: cuantía de la microhematuria.
- Función renal: cambio superior a 30 % en creatinemia y filtrado glomerular o ambos.

### **Criterios serológicos de actividad**

- Hipocomplementemia.
- Títulos elevados de ANA sobre todo de anti-DNA.

Su presencia obliga a la búsqueda activa de los criterios clínicos y con ellos definir el enfoque diagnóstico y terapéutico.

### **Criterios de remisión de la nefropatía**

- Sedimento urinario inactivo.
- Proteinuria menor de 1 g/24 h (para otros < 0,5 g/24 h).
- Serología para lupus inactiva.
- Ausencia de manifestaciones extrarrenales.

### **Factores pronósticos de las nefropatías lúpicas**

#### ***Factores pronósticos***

- ***Renales***
  - ⊕ Nefropatías lúpicas graves.
  - ⊕ Altos índices de cronicidad (>3).
  - ⊕ Elevados índices de actividad (>12).
  - ⊕ Crecimientos y/o necrosis en más de 25 % de los glomérulos.
  - ⊕ Creatinina > 3mg/dL al debut.
  - ⊕ Síndrome nefrótico persistente.
  - ⊕ Refractariedad al tratamiento inmunosupresor.
  - ⊕ Duración de la remisión.
- ***Extrarrenales***
  - ⊕ Sexo: masculino.
  - ⊕ Raza: negra.
  - ⊕ Exacerbaciones recurrentes.
  - ⊕ Estatus socioeconómicos.
  - ⊕ Modalidad específicas de tratamientos, tolerancia, tiempo de duración.



- ⊕ Niveles de hemoglobina y hematocrito bajos persistentes.
- ⊕ Asociación a anticuerpos antifosfolípidos.

## Tratamiento

### *Medidas generales*

- Tratamiento sintomático del síndrome nefrótico.
- Control estricto de la hipertensión arterial.
- Control de los disturbios hidroeléctricos
- Medidas farmacológicas y no farmacológicas para modificar factores de riesgo cardiovascular.

### *Tratamiento según tipo de lesión*

- ***Nefropatía lúpica leve/moderada o no grave***

### Criterios diagnósticos

- Proteinuria inferior a 3 g/24 h (no nefrótica).
- Microhematuria o sedimento alterado.
- Función renal normal.
- Sustrato morfológico de glomerulonefritis mesangial o proliferativa focal incipiente ( < 25% de los glomerulos).

*La hipertensión arterial no forma parte de estos criterios.*

- ***Nefropatía de inicio reciente conocido (< 6 meses)***

- ⊕ Bolos de metilprednisona 15 mg/kg/día por 3 días a diluir en 300 mL de dextrosa 5 % y pasar en 3 horas vía EV. Asociar protección gástrica y monitoreo cardiovascular.
- ⊕ Prednisona 1 mg/kg/día oral desde el primer día por 4 semanas extensibles a 12 semanas según evolución. Después pauta de reducción progresiva hasta 0.2-0.5 mg/kg/día.
- ⊕ Si edad de crecimiento, osteopenia, menopausia o intolerancia hidrocarbonada plantear sustitución de prednisona por deflazacort a dosis equivalentes (1mg prednisona=1.5 mg deflazacort). Añadir aportes de Calcio 1 g/día (calcio elemental).
- ⊕ En los casos de mala respuesta pasar a protocolo de ciclofosfamida parenteral o imuran 1-1.5 mg/kg /día.

- ***Nefropatía estable y de larga evolución (> 6 meses)***

- ⊕ Prednisona 0,2-0,5 mg/kg/día para controlar manifestaciones extrarrenales.

*En ambos (I y II) apartados en pacientes con riesgo para el uso de esteroides valorar asociar imuran de 1-1.5 mg/kg /día con el doble objetivo de controlar la nefropatía y disminuir la dosis de prednisona.*

- **Nefropatía grave**

⊕ **Criterios diagnósticos:** presencia aislada o combinada de:

- Biopsia renal con glomerulonefritis proliferativa focal o difusa con signos de actividad en más del 25 % de los glomérulos.
- Síndrome nefrótico completo (clínico y bioquímico) con proteinuria > 3.5 g/día o incremento de la proteinuria superior a 50 % del valor basal.
- Fracaso renal agudo, con riñones de tamaño normal por ecografía.
- Insuficiencia renal crónica agudizada (aumento de la creatinina en más de 30 % de su valor basal), con bajo grado de cronicidad en la biopsia renal.
- Primer brote.
- Recaídas graves.
- Afectación extrarrenal grave (cerebritos).

*Los criterios anteriores constituyen indicaciones de tratamiento inmunosupresor combinado*

⊕ **Contraindicaciones para tratamiento inmunosupresor combinado**

- Gestación.
- Herpes zoster o infección micótica en las últimas cuatro semanas.
- Infección activa (urinaria, dental, etc.) en las dos semanas previas.
- Hepatitis B o C. Si existe infección por estos virus hay que individualizar cada paciente pues en algunos casos de hepatopatía leve o estable puede programarse tratamiento con inmunosupresores.
- Infección por VIH.
- Diabetes mellitus descompensada.
- Neoplasias.
- Leucocitos inferiores a 3 000 mm<sup>3</sup> por causas distintas a la actividad lúpica. La mayoría de estas leucopenias (en pacientes no tratados) son por actividad lúpica y no contraindican el uso de inmunosupresores.
- Insuficiencia renal crónica (creatinina > 3 mg/dL) sin factores de reversibilidad y/o elevado índice de cronicidad (>3) en la biopsia. Hay

que evaluar cuidadosamente el grado previo de función renal y la intensidad y cronología de la recaída para indicar tratamiento con inmunosupresores.

### ⌘ *Esquema de tratamiento de la nefritis lúpica grave*

#### *Protocolo de esteroides y ciclofosfamida*

➤ Antes de iniciar tratamiento:

- ✧ Serología viral (CMV, VEB, VHZ y otros )
- ✧ Urocultivo: negativo
- ✧ Descartar gestación

➤ *Ciclofosfamida*: calcular dosis según función renal

Primer bolo:

- ✧ Si creatinina ( $<1.5 \text{ mg/dL}$  \*  $\text{FG} >80 \text{ mL/min}$ ):  **$0.75 \text{ g/m}^2 \text{ SC}$**
- ✧ Si insuficiencia renal:  $0.5 \text{ g /m}^2 \text{ SC}$

Bolos sucesivos: pueden existir dos situaciones

<i>Leucocitos predosis</i>	<i>Nadir de leucocitos dosis previa</i>	<i>Acciones</i>
<b><math>&gt;4\ 000 \text{ mm}^3</math></b>	$<1\ 500 \text{ mm}^3$	•Reducir ciclofosfamida en $0,25 \text{ g/m}^2 \text{ SC}$
	$1\ 500\text{-}3\ 000 \text{ mm}^3$	•Reducir ciclofosfamida en $0,15 \text{ g/m}^2 \text{ SC}$
	$3\ 000\text{-}4\ 000 \text{ mm}^3$	•No modificar dosis previa
<b><math>&gt; 4\ 000 \text{ mm}^3</math></b>		Aumento $0,15 \text{ g/g/m}^2 \text{ SC}$ sin sobrepasar $1 \text{ g/m}^2 \text{ SC}$
<b><math>&lt; 4\ 000 \text{ mm}^3</math></b>	Si actividad LES o de nefropatía	•Factor estimulante de colonias granulocítica (FECG)*: $5 \text{ }\mu\text{g/kg/día S.C}$
	No signos actividad nefropatía	•No nuevos bolos hasta leucocitos normales •No mejor en 2 meses: FECG

(\*) Leukocin, Hevervital, Neopogen, bb 400 y 500  $\mu\text{g}$

Desde el inicio asociar:

- *Prednisona*:  $0.5\text{-}1 \text{ mg/ kg/día}$  por 4 semanas, extensible a 12 semanas, después pauta descendente de  $10 \text{ mg}$  cada 4 semanas hasta  $15\text{-}20 \text{ mg/día}$ .
- Valorar protección gástrica.

## ⌘ Consideraciones de importancia practica

- Los bolos de ciclofosfamida pueden ser administrados en régimen ambulatorio o ingresado según situación clínica del paciente.
- Programar bolos de ciclofosfamida mensuales o cada 2-3 semanas en casos graves o muy activos durante 6 meses, seguido de bolos cada 3 meses hasta completar 2 años ( total 12 bolos)
- Plantear en algunos casos de administración de los bolos durante la menstruación para prevenir toxicidad gonadal (paciente jóvenes).
- Investigar periódicamente datos directos o indirectos de neoplasias (exploración de mamas, adenopatías, metrorragias, etc.). En los casos que sea posible, solicitar citología vaginal antes de iniciar tratamiento y durante el mismo con periodicidad semestral o según criterio de ginecología y descartar fallo ovárico precoz.
- En caso de recaída después de completar un ciclo de ciclofosfamida, se puede repetir uno similar. Hay que tener en cuenta la dosis media acumulada para provocar infertilidad que suele suponer a 18-20g en total y la dosis a partir de la cual pueden aparecer neoplasias (hematológicas o linforeticular) que es 23 g. Entre 23-80 g valorar la relación riesgo/beneficio. Nunca sobrepasar los 80 g. Por lo tanto no se deben programar más de 3 ciclos completos de ciclofosfamida.
- Finalizado el protocolo de dos años, programar tratamiento de mantenimiento:
  - ✧ Esteroides a bajas dosis para controlar actividad extrarrenal. Asociar azathioprina 1-2 mg/kg/día al menos durante 2 años y posteriormente valorar de forma indefinida.
  - ✧ Si no hay actividad extrarrenal, plantear suspender los esteroides y mantener azathioprina de forma indefinida.
  - ✧ Estar atento ante la aparición de nuevo brote, que suele ir precedido de forma asintomática por la elevación de anti-DNA y disminución del complemento.
- Si leucopenia mantenida o recurrente ( $< 3\ 000\ \text{mm}^3$ ), seguir la siguiente estrategia:
  - ✧ Repetir serología viral en busca de seroconversión.
  - ✧ Paciente sin riesgo aparente: repetir cada dos días y observar perfil. Si no se recuperan en una semana asociar factor estimulante de colonia granulocítica.
  - ✧ Paciente con riesgo o leucopenia grave ( $< 1\ 500\ \text{mm}^3$ ), sin síntomas infecciosos, iniciar FECCG hasta recuperación, evitar

hospitalización, con vigilancia estrecha de fiebre u otros signos de infección.

- ✧ Infección asociada: ingreso y tratamiento con protocolo de granulocitopenia en paciente inmunosuprimido del servicio de Hematología.
- ✧ En cualquiera de las situaciones anteriores si aparece un Herpes zoster, tratamiento estándar con aciclovir oral y tópico.
- ✧ Evaluar factor estimulante de colonias granulocíticas en la profilaxis secundaria: 5 µg/kg/día, 5 a 7 dosis, a partir del 5º día de administrada la ciclofosfamida, con perfil de leucocitos los días 5, 10 y 14.

#### ⊕ **Seguimiento de la NL bajo tratamiento inmunosupresor**

- Evaluación cada dos semanas durante los primeros 6 meses, después cada 6 semanas.
- Control de leucocitos entre los días 10 y 14 después de los pulsos mensuales y cada 6 semanas en los pulsos trimestrales.
- En todas las revisiones: hemograma con eritrosedimentación, bioquímica completa, Addis 2 h, urocultivo.
- En los bolos 3, 6, 8, 10 y 12 solicitar además ANA, anti-DNA, coagulograma, anticuerpos antifosfolípidos y anticoagulante lúpico.
- Vigilancia estrecha de las complicaciones infecciosas y signos de actividad clínica extrarrenal.

#### • **Nefropatías lúpicas membranosa**

Las indicaciones de tratamientos son controvertidas y el riesgo de insuficiencia renal (índice pronóstico) es relativamente bajo, 25 % a los 15 años.

##### **Indicaciones**

- ⊕ Pacientes con proteinuria no nefrótica y función renal estable.
  - **Esteroides** 0.2-0.5 mg/kg/día por 8 semanas, para pasar a pautas de reducción progresiva (10 mg cada 4 semanas).
- ⊕ Pacientes varones, proteinuria masiva y disfunción renal progresiva.
  - **Esteroides más citóxicos** según esquema de nefropatía lúpica grave.
- ⊕ Si riesgo elevado de enfermedad cardiovascular aterogénica y acontecimiento tromboembólicos asociado a síndrome nefrótico persistente.

- Tratar igual que el apartado anterior y evaluar uso de IECAS y/o ARAII y estatinas.
- ⊕ En ausencia de remisión y/o intolerancia a los esquemas anteriores y bajos índices de cronicidad, evaluar.
  - **Ciclosporina-A:** 3-5 mg /kg/día en dos dosis con ventana terapéutica entre 50-150 ng/dL  
Ciclosporinemia cada 2 semanas por 3 meses, después mensual hasta 6 meses y posteriormente trimestralmente hasta completar 2 años. Vigilar las manifestaciones de nefrotoxicidad.  
Valorar en casos refractarios.
  - ✧ **Micofenolato mofétilo:** 1.5-2 g/día en dos dosis asociada a esteroides a bajas dosis (0.2 mg/kg/día).
- **Nefropatías lúpica esclerosante avanzada**
  - ⊕ No indicar tratamiento o suspender progresivamente tratamiento inmonosupresor.
  - ⊕ Tratamiento de manifestaciones extrarrenales.
  - ⊕ Medidas de nefroprotección para disminuir progresión:
    - Dieta con 0.8 kg/día de proteínas.
    - IECAS y/o ARA II.
    - Tratamientos de la dislipidemia.
    - Evitar nefrotóxicos.
  - ⊕ Preparación para incluir en terapia de suplencia según protocolo de Enfermedad Renal Crónica IV/V del servicio de nefrología.

### ***Criterios de transplante renal***

- ⊕ Insuficiencia renal crónica pre dialítica o dialítica.
- ⊕ Ausencia de actividad sin tratamiento ó con esteroide hasta 10 mg/día.
- ⊕ Ausencia de daño extarrenal que acorten supervivencia del paciente.

### **Formas especiales de nefropatía lúpica**

- ***Glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP)***

#### ***Criterios diagnósticos***

- ⊕ Existencia de semilunas o crecientes en > 50 % de los glomérulos en la biopsia renal.
- ⊕ Rápida pérdida de la función renal (disminución del filtrado  $\geq$  50 % en menos de tres meses).

- ⊞ Pronóstico malo, alrededor de 75 % de los pacientes requieren terapia de suplencia.
- ⊞ Puede presentarse como un síndrome vasculítico reno-pulmonar.

### ***Tratamiento***

Para valorar la agresividad del tratamiento es necesario tener en cuenta el grado de cronicidad o de "recuperabilidad", deducido de los siguientes datos:

- ⊞ Oligoanuria.
- ⊞ Creatinina en el momento del diagnóstico (menor o mayor 6 mg/dL).
- ⊞ Tamaño renal en ecografía (menor o mayor de 8 cm).
- ⊞ Tipo de semiluna (celular o fibrosa).
- ⊞ Afectación tubulointersticial.
- ⊞ Índice de cronicidad elevado. Tratamiento conservador.

### ⊞ ***Principios generales del tratamiento***

- Control de los mecanismos inmunopatogénicos.
- Supresión de la inflamación aguda.
- Limitación del proceso de fibrosis.

### ⊞ ***Tratamiento inmunosupresor en la GNRP***

#### ***Esteroides***

- ***Metilprednisolona***: 10-15 mg/kg/día sin pasar de 1 g, repetidos en 3 días, extendible a 5 pulsos en días alternos.
- ***Prednisolona***: desde el primer día: 1 mg/kg/día durante 8-12 semanas, posteriormente reducir 10 mg cada 4 semanas hasta 0.2 mg/kg/día, dosis de mantenimiento.

*Valorar asociar protección gástrica y suplementos de calcio y vit D*

- ***Ciclofosfamida***: bolos endovenosos, dosis de 0.75-0.5 g/m<sup>2</sup> SC, según la creatinina sea inferior o superior a 5 mg/dL respectivamente cada 2-4 semanas según gravedad de la enfermedad y los controles de leucocitos.

#### ***Indicación de terapia suplencia***

- Oliguria.
- Creatinina > 6 mg/dL o filtrado glomerular calculado < 15 mL/min.
- Expansión del volumen líquido extracelular.
- Hiperpotasemia moderada/severa (> 6.5 mEq/L).
- Acidemia metabólica refractaria al tratamiento médico.

*En pacientes inestables hemodinámicamente e hipercatabólicos evaluar terapias lentas continuas.*

### **Indicaciones de plasmaferesis**

- Síndrome glomerulonefrítico rápidamente progresivo refractario.
- Síndrome reno-pulmonar.
- Síndrome antifosfolípido castastrófico.
- Afectaciones cutáneas grave.
- Vasculitis cerebral severa.

Plasmaferesis según protocolo del servicio de Banco de Sangre, de 10 a 14 sesiones, alternar con las sesiones de hemodiálisis de estar indicada.

### **Síndrome antifosfolípidos**

#### **Manifestaciones clínicas renales**

- Hipertensión arterial a veces maligna o acelerada.
- Trombosis de la vena renal.
- Oclusión de la arteria renal (trombosis/estenosis de la arteria renal).
- Trombosis glomerular con nefritis lúpica de base.
- Microangiopatía trombótica renal, no inflamatoria.
- Síndrome antifosfolípido catastrófico.
- Síndrome antifosfolípido en pacientes en hemodiálisis.
- Síndrome hemolítico urémico.
- Pre-eclampsia.

*La evaluación diagnóstica de un paciente con fenómenos trombóticos actualmente debe incluir la determinación de anticuerpos antifosfolípidos.*

### **Antiagregación o anticoagulación**

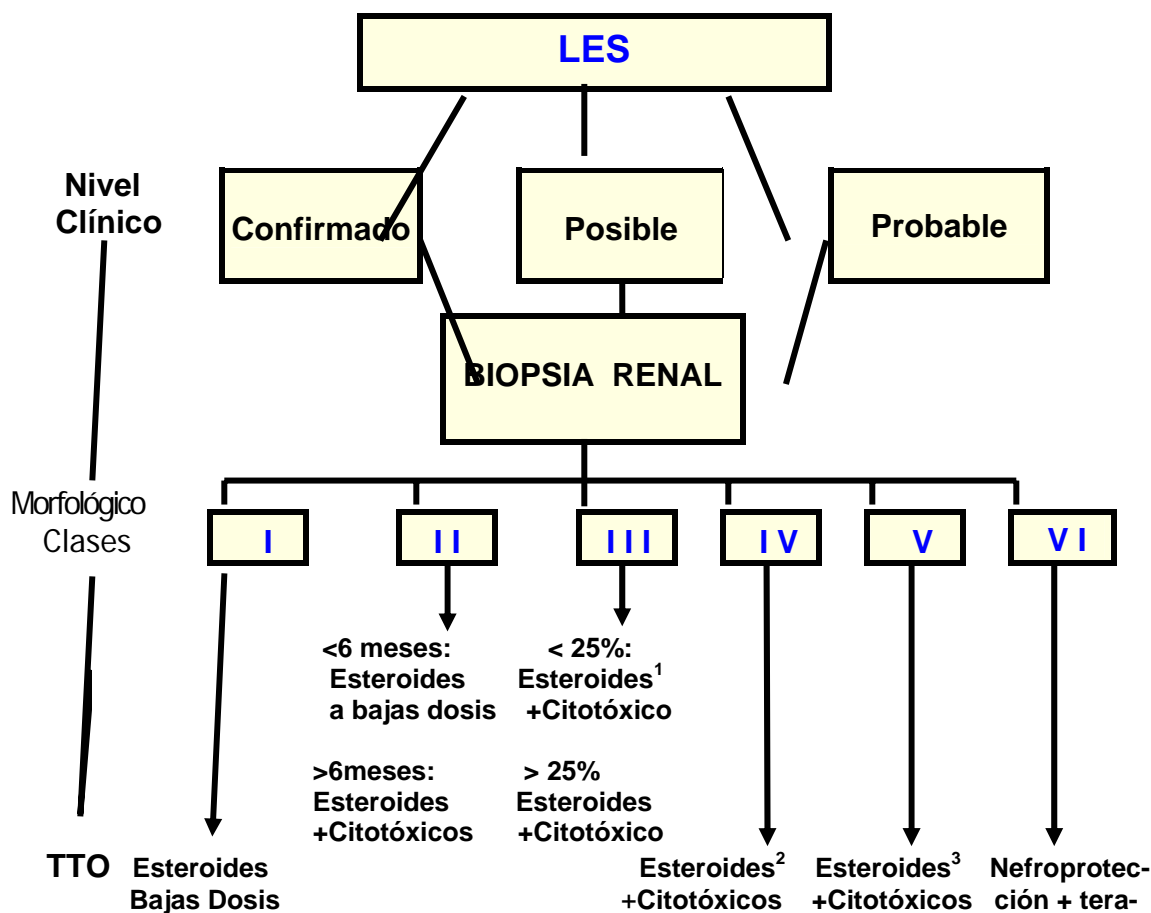
Es importante investigar anticoagulantes lúpico y anticuerpos antifosfolípidos en la primera evaluación y cada 6 meses.

- **Si test positivo:** valorar las siguientes situaciones de cara al tratamiento:
  - ⊕ **Hallazgo casual:** sin eventos trombóticos, sin microangiopatía en la biopsia renal: no modificar el tratamiento de base y vigilancia de fenómenos trombóticos.
  - ⊕ **Sin eventos trombóticos y con microangiopatía en la BR**
    - **Aspirina** a 150 mg/diario
  - ⊕ **Eventos trombóticos claros**
    - Programar anticoagulación sistémica: inicio con heparina y después con dicumarínicos hasta un INR = 2.5 a 3.



- **SI hay antecedente trombótico y pruebas negativas**
  - ⊕ Actuar como el apartado anterior y suspender tratamiento una semana antes de la biopsia renal.
  - ⊕ Seguimiento con test cada 3 meses, si son normales durante 6 meses en ausencia de manifestaciones trombóticas, evaluar suspender tratamiento anticoagulante y pasar a antiagregación.

## ALGORISMO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO



Nota:

- (1) Evolución más de 6 meses y estable, esteroides a bajas dosis.
- (2) Combinado y agresivo desde el inicio
- (3) Asociar si evolución no favorable

pia suplencia

## EVALUACIÓN Y CONTROL

Indicadores de Estructura		Plan %	Bueno	Regular	Malo
Recursos humanos	Personal médico y paramédico a los diferentes niveles atención según lo expuesto en el PA	95-100	95-100	90-94	< 90

Recursos materiales	Aseguramiento instrumental y equipos médicos según PA	95	95	--	< 80
	Disponer de los medicamentos expuestos en el PA	95	95	--	< 80
	Disponer de los recursos para la aplicación de investigaciones	95	95	--	< 80
Organizativos	Disponibilidad diseño organizativo para aplicar el PA	95	95	--	< 80
	Planilla recogida datos del PA	100	100	-	<100
	Base de datos electrónica	100	100	-	<100
<b>Indicadores de Proceso</b>		<b>Plan %</b>	<b>Bueno</b>	<b>Regular</b>	<b>Malo</b>
% Pacientes con clasificación anatomopatológica/total pacientes con LES procesados		>90	>90	80-90	< 80
% pacientes con cuantificación índices de actividad y cronicidad en nefritis lupica grave		>95	>95	80-95	< 80
% pacientes con perfil serologico actualizado por lo menos cada 6 meses al PA		>95	>95	80-95	< 80
<b>Indicadores de Resultados</b>		<b>Plan %</b>	<b>Bueno</b>	<b>Regular</b>	<b>Malo</b>
% pacientes con NL grave con remisión de menos de 6 meses de tratamiento		>70	>70	50-70	< 50
% pacientes con NL grave con remisión de mas de 6 meses de tratamiento		>80	>80	60-80	< 60
% pacientes con complicaciones posterior a la biopsia renal		< 1	< 1	1-2	> 2
% pacientes con complicaciones secundarias al tratamiento inmunosupresor		< 10	< 10	10-20	> 20
% pacientes con NL grave que progresaron a la IRCT en menos de 1 año (Ind centinela)		< 3,3	< 3,3	3,3-4	> 4
% pacientes con NL grave con remisión de menos de 6 meses de tratamiento		>70	>70	50-70	< 50

### Información a pacientes y familiares

A todo paciente o familiar se le informará sobre el tratamiento a realizar y los cuidados que debe tener antes y después del tratamiento. En los casos de los pacientes que llevan tratamiento se le hará el consentimiento informado por escrito, el cual se adjuntará a la historia clínica del paciente.

### Bibliografía

1. Austin HA III, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contributions of clinical and Histology data. Kidney Int. 1994;45:544-550.
3. Berden JoH.M. Lupus. Nephrology. Chapter 21:213-22<sup>a</sup>, copy 2001 by Mc Graw-Hill International (UK) Ltd.
4. Bryan D. Gescuk. MD, et al. Novel therapeutic Agents for. Systemic Lupus Erythematosus. Curr OpinRheumatol.14(5):515-521,2002

5. Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, Chadban SJ, Kerr PG, Atkins RC. Treatment for lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD002922.
6. Ginzler EM. Clinical trials in lupus nephritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2001; 3:199-204.
7. Ginzler EM. Predictors of prognosis and long-term outcome of the kidney. Program and abstracts of the 7th International Congress on SLE and Related Conditions; May 9-13, 2004; New York, NY.
8. Houssian FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low- dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*. 2002; 46:2121-2131.
9. Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, Reichlin M, Evans J, Rohde RD. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis*. 2000; 35:904-914.
10. Mode, Kevin G. MD. Micophenolate Mofetil: New Applications for this Immunosuppressant. *Ann Allergy Asthma Immunology*. Volumen 90(1). January 2003. 15-20.
11. Moroni G, Ponticelli C. The risk of pregnancy in patients with lupus nephritis. *J Nephrol*. 2003; 16:161-167.
12. Seshan SV. Classification of lupus Glomerulonephritis and predictors of prognosis -- an update. Program and abstracts of the 7th International Congress on SLE and Related Conditions; May 9-13, 2004; New York, NY.