

**NEFROLOGIA**

# NEFROPATIA LÚPICA

## EXPERTOS DE VALIDACIÓN INTERA (Autores)

### ***Dr. Pedro Ponce Pérez***

Especialista I Grado en Medicina General Integral. Especialista II Grado en Nefrología. Instructor.

### **Dra. Martha Verónica González Álvarez**

Especialista de I Grado en Nefrología. Asistente.

### **Dra. Evangelina Barranco Hernández**

Especialista de II Grado en Nefrología. Profesora Auxiliar.

## EXPERTOS DE LA VALIDACIÓN EXTERNA

### **MsC. Dr. Guillermo Juan Guerra Bustillo**

Especialista de II grado en Nefrología. Profesor Auxiliar. Máster en Salud Pública. Director del Instituto Nacional de Nefrología. La Habana. Cuba.

### **Dr. C. Charles Magrans Buch**

Especialista I Grado en Medicina Interna. Especialista II Grado en Nefrología. Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Titular. Investigador Titular.

### **Dr.C. Miguel Estevez Del Toro**

Especialista II Grado en Reumatología. Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Titular.

### **Servicio de Nefrología**

[nefro@hha.sld.cu](mailto:nefro@hha.sld.cu)

Teléfono: 876-1162

Actualización: marzo 2012

## DEFINICIÒN

El **Lupus Eritematoso Sistémico** clasifica como el prototipo de enfermedad inflamatoria autoinmune no órgano específico. La etiología 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 intracitoplásmicos que es dependiente de las células T (Enfermedad T helper 2).

La **Nefropatía Lúpica** es la afectación visceral más frecuente en los pacientes diagnosticados de Lupus Eritematoso Sistémico (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 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 Nefropatía Lúpica 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 el 15% y el 40% e los pacientes.

En el LES puede encontrarse toda gama de daño renal:

- Nefropatías glomerulares, vasculares y tubulointersticiales.
- Glomerulonefritis mediada por depósito de inmunocomplejos en la mayor parte de los enfermos
- Otras de menor prevalencia
  - Nefritis tubulointersticial
  - Microangiopatía trombótica
  - Síndrome antifosfolípido
  - Necrosis Tubular Aguda
  - Hipertensión Acelerada o Maligna

- Vasculopatía necrosante, etc.

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

### 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.
- Síndrome nefrítico rápidamente progresivo.-Fracaso renal agudo.
- Microangiopatía trombótica.
- Tubulopatías.
- Nefropatía silente.
- Síndrome de hipertensión maligna o acelerada.

#### *Extrarrenales*

- Criterio de la ARA\* (Cuadro 1)
- 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.

**Cuadro 1:** Criterios de la ARA (1982) para clasificar el LES

<b>Criterio</b>	<b>Sensibilidad (%)</b>	<b>Especificidad (%)</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	20	94
Alteraciones Neurológicas	59	98
Alteraciones Hematológicas	85	89
Alteraciones Inmunológicas	99	93
Anticuerpo Antinuclear		49

### **Criterios serológicos**

- **Anticuerpos antinucleares positivos ( ANA +)**
  - Frecuencias 95 %                      Sensibilidad 99 %                      Especificidad 49 %
- **Anticuerpos Anti DNA de doble cadena positiva (AntiDNA+)**
  - Frecuencia 90 %                      Sensibilidad 85 %                      Especificidad 93 %

### **Otros desordenes inmunitarios**

- Células LE positivas                      VDRL falsos positivos
- Anticuerpos antifosfolípidos\*                      Anemias Hemolíticas
- Leucopenia                      Trombocitopenia
- Crioglobunemia                      Hipocomplementemia \*\*
- ANCA+ \*\*\*                      Anticuerpos virus Hepatitis C
- Antígeno de superficie                      Factor Reumatoideo
- Inmunocomplejos Circulantes.

(\*) Frecuencias 10-20 %    (\*\*) Disminución de los niveles de C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> y CH<sub>50</sub>) frecuencia del 90 %

(\*\*\*) ANCA+ = Anticuerpos Anticitoplasma de los Neutrofilos positivos

### **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.

### Diagnostico diferencial

- Glomerulopatías Primarias vs NL Oligosintomáticas e Inmunosilentes.
- Nefropatías en el curso de otras Colagenosis.
- Vasculitis de Pequeños Vasos.
- Microangiopatias Trombóticas.
- Fracaso Renal Agudo
- Necrosis Tubular Aguda
- Nefritis Intersticial Aguda.
- Síndrome Renopulmonar
- Enfermedad Anticuerpo Antimembrana Basal Glomerular (Síndrome de Good Pasture).Vasculitis Sistémica ANCA asociada.
  - Von Wegener.
  - Poliangeítis microscópica.
  - Chur-Strauss.
  - Vasculítis Intrarrenal.
- Vasculítis Sistémica no ANCA asociada.
  - Crioglobulinemia
  - Síndrome de BEHCET
  - Púrpura de Schonlein Henoch.

### CLASIFICACIÓN DE LA NEFROPATÍAS LÚPICAS

Cuadro \_\_\_\_: Clasificación de la nefropatías lúpicas

<b>Clases de glomerulonefritis</b>	<b>Características de la morfología renal</b>	
	<b>Microscopia óptica</b>	<b>Inmunofluorescencia</b>
<b>I</b> <b>NL Mesangial mínima</b>	Normal	Depósitos mesangiales
<b>II</b> <b>NL Proliferativa mesangial</b>	Proliferación y expansión mesangial, puede asociarse lesiones activas	Depósitos mesangiales y algunos endoteliales

<b>III</b> <b>NL Proliferativa focal</b>	Proliferación endoextracapilar predominantemente segmentaria asociado a lesiones activas y/o esclerosante en < 50 % de los glomérulos	Depósitos predominantemente mesangiales y subendoteliales
<b>IV</b> <b>NL Proliferativa difusa</b>	> 50 % glomérulos con lesiones segmentarias o globales predominantes con proliferación e infiltración celular	Depósitos mesangiales y capilares pero predominantemente subendoteliales
<b>V</b> <b>NL Membranosa</b>	Engrosamiento uniforme de pared capilar	Depósitos inmunes subepiteliales/mesangiales
<b>VI</b> <b>NL Esclerosante Avanzada</b>	Asociado a más 90 % glomerulosclerosis	Escasos depósitos o ninguno
<b>Otros tipos de NL</b>	Nefritis túbulo intersticial Microangiopatía trombótica Nefropatía asociada al uso de AINEs Glomerulonefritis extracapilar paucimune	

### **ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS BÁSICOS O CONFIRMATORIOS, O AMBOS**

- Hematología: - Hemograma con diferencia, VSG (Eritrosedimentación), Lámina Periférica, Coagulograma
- Bioquímica: Glucemia, Creatinina y Urea, Lipidograma, Proteinograma, Ácido Úrico, Perfil Hepático, LDH
- Serología: VDRL y anticuerpo antitreponema, Citomegalovirus/otros herpes virus, Antígeno de Superficie, Anticuerpo Virus C
- Inmunología: Anticuerpos Antinucleares (ANA), Anti-DNA, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> y CH<sub>50</sub>, Factor Reumatoideo, Anticuerpos Anticitoplasma de Neutrófilos, Crioglobulinas
- Orina: Addis 2h, Urocultivo, Proteinuria de 24h, Sedimento (cilindruria y dismorfia eritrocitaria)
- Imagenología: Ultrasonido Renal y Abdominal, Ecocardiograma, Rx de tórax
- Otros en dependencia de los criterios clínicos.

### **Criterios clínicos de actividad de la nefropatía**

- Cuantía de la Proteinuria, aparición del Síndrome Nefrótico o aumento de la proteinuria en más del 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 / 24h ( para otros < 0,5 g / 24h).
- Serología para Lupus inactiva.
- Ausencia de manifestaciones extrarrenales.

#### **PRONOSTICOS DE LAS NEFROPATIAS LUPICAS**

##### **Factores Pronósticos**

- **Renales**

- ✓ Nefropatías Lúpicas Graves.
- ✓ Alto índices de cronicidad (>3).
- ✓ Elevados índices de actividad ( >12 ).
- ✓ Crecientes y/o necrosis en más del 25% de los Glomérulos.
- ✓ Creatinina > 3mg/dl al debut.
- ✓ Síndrome nefrótico persistente.
- ✓ Refratariedad al tratamiento inmunosupresor.
- ✓ Duración de la remisión.

- **Extrarrenales**

- ✓ Sexo: Masculino.
- ✓ Raza: Negra.
- ✓ Exacerbaciones recurrentes.
- ✓ Estatus socioeconómicos.
- ✓ Modalidad específicas de tratamientos, tolerancia y tiempo de duración.
- ✓ Niveles de Hb y Hto bajos persistentes.
- ✓ Asociación a anticuerpos antifosfolípidos.

#### **ÍNDICES DE ACTIVIDAD Y CRONICIDAD**



**Cuadro \_\_\_\_:** Sistema de puntuación para la actividad y cronicidad en NL

	<b><i>Índice de actividad</i></b>	<b><i>Índice de cronicidad</i></b>
<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	
Máxima puntuación	<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.

## RECOMENACIONES TERAPÉUTICAS

### 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.

### NEFROPATIA LUPICA 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 (Bb 500 y 1000 mg). Dosis: 15 mg /kg /día por 3 días a diluir en 300 mL de Dextrosa 5% y pasar en 3 horas IV. Asociar protección gástrica y monitoreo cardiovascular
- Prednisona (Tab 5 y 29 mg). Dosis: 1 mg /kg /día oral desde el primer día por 4 semana extendibles 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 (1 mg Prednisona = 1.5 mg Deflazacort). Añadir aportes de calcio 1 g/día (calcio elemental)
- 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.

#### **NEFROPATIA LUPICA 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).

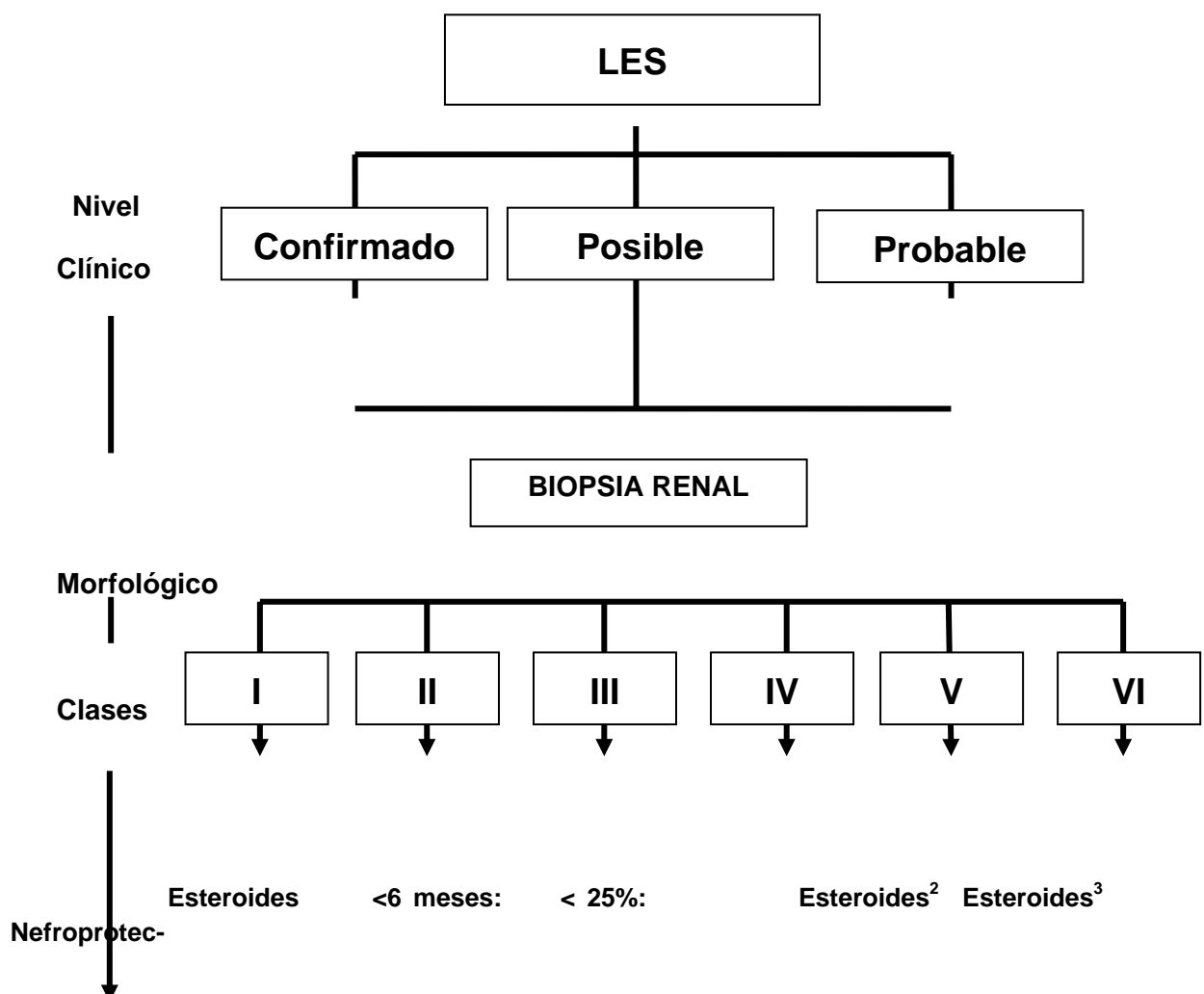
*Los criterios anteriores constituyen indicaciones de tratamiento inmunosupresor combinado.*

#### **Contraindicaciones para el tratamiento inmunosupresor combinado**

- Gestación.
- Herpes Zoster o infección micótica en las últimas cuatro semanas.

- Infección activa (urinaria, dental, etc.) en las dos semanas previas.
- HepatitisB 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  $3000 \text{ mm}^3$ , 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  $> 3 \text{ mg /dL}$ ) 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.

### ALGORISMO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO



	bajas dosis	Esteroides	Esteroides <sup>1</sup>	+Citotóxicos	+Citotóxicos
ción + tera-					
suplencia		bajas dosis	+Citotóxico		pia
		>6 meses:	> 25%		
		Esteroides	Esteroides		
		+Citotóxicos	+Citotóxico		

## TTO

### 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

## ESQUEMA DE TRATAMIENTO DE LA NEFRITIS LUPICA GRAVE

### Protocolo de Esteroides y Ciclosfosfamida

- Antes de iniciar tratamiento:
- Serología Viral (CMV, VEB, VHZ y otros )
- Urocultivo: negativo
- Descartar gestación
- Calcular dosis de Ciclofosfamida 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
  - Leucocitos  $> 4000 \text{ mm}^3$  predosis:
  - ✓ Si nadir de Leucocitos dosis previa  $< 1500 \text{ mm}^3$  reducir  
Ciclofosfamida en  $0.25 \text{ g/m}^2\text{SC}$

- ✓ Si nadir de Leucocitos dosis previa entre 1500 -3000 mm<sup>3</sup> reducir Ciclofosfamida en 0.15g/ m<sup>2</sup>SC
- ✓ Si nadir de Leucocitos dosis previa entre 3000 -4000 mm<sup>3</sup> no modificar dosis previa
- ✓ Si Leucocitos > 4000 mm<sup>3</sup> aumentar en 0.15 g /m<sup>2</sup>SC sin sobrepasar 1 g /m<sup>2</sup>sc
- Leucocitos < 4000 mm<sup>3</sup> predosis:
  - ✓ Si existe actividad lúpica sistémica o de la nefropatía administrar factor estimulante de colonias granulocíticas: a 5 µg/kg/día subcutáneo (leukocin, hevervital o neopogen, bulbos = 400 y 500 µg)
  - ✓ Vigilar respuesta cada 48 horas y suspender el tratamiento cuando los leucocitos se hayan recuperado, el tratamiento surte efecto al cabo de 4-5 días como máximo y puede administrarse la Ciclofosfamida. Vigilar posible brote tras este tratamiento.
  - ✓ Si no existe actividad de la nefropatía: demorar los nuevos bolos hasta la recuperación de los Leucocitos; si no aparece en dos meses indicar factor estimulante de colonia granulocítica.
- Desde el inicio asociar:
  - Prednisona 0.5-1 mg/ kg/día por 4 semanas, extendible a 12 semanas, después pauta descendente de 10 mg cada 4 semanas hasta 15-20 mg/día. Valorar protección gástrica.

### **Consideraciones de importancia práctica**

- 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 linfoproliferativas) 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 protocolo de dos años, programar tratamiento de mantenimiento.
  - Esteroides a bajas dosis para controlar actividad extrarrenal. Asociar Azatioprina 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 Azatioprina 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 ( $< 3000 \text{ mm}^3$ ), 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 ( $< 1500 \text{ mm}^3$ ), sin síntomas infecciosos, iniciar FEGC 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 factores estimulante de colonias granulocíticas en profilaxis secundarias a  $5 \mu\text{g/kg/días}$  de 5 a 7 dosis a partir del quinto día de administrada la ciclofosfamida, con perfil de leucocito, 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.

### **NEFROPATIAS LUPICAS MEBRANOSA**

Las indicaciones de tratamientos son controvertidas y el riesgo de insuficiencias renal (índice pronóstico), es relativamente bajo, de 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 (10mg 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 el 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)

### **NEFROPATIAS LUPICA ESCLEROSANTE AVANZADA**

- No indicar tratamiento o suspender progresivamente tratamiento inmunosupresor.
- 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 Predialítica o Dialítica.
- Ausencia de Actividad sin tratamiento ó con esteroide hasta 10mg/día.
- Ausencia de daño extarrenal que acorten supervivencia del paciente.

## **FORMAS ESPECIALES DE NEFROPATIA LUPICA**

- Glomerulonefritis Rápidamente Progresiva (GNRP)
- Síndrome antifosfolípidos

## **GLOMERULONEFRITIS RAPIDAMENTE PROGRESIVA**

### **Criterios diagnóstico**

- 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 Renopulmonar.

### **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.

## **PROTOCOLO DE TRATAMIENTO INMUSUPRESOR 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 intravenosos, dosis de 0.75-0.5g/m<sup>2</sup>SC, según la creatinina sea inferior o superior a 5mg/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).
- Acidéia metabólica refractaria al tratamiento médico.
- En pacientes inestables hemodinámicamente e hipercatabólicos evaluar terapias lentas continuas.

#### **Indicaciones de plasmaferesis**

- Síndrome Glomérulo nefrítico 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.

### **SINDROME ANTIFOSFOLIPIDOS.**

#### **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).
- Tromosis 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. Vigilancia de fenómenos trombóticos.

#### ***Sin eventos trombóticos y con microangiopatía en la BR***

- Asociar aspirina a 150 mg/diarios

### **Eventos trombóticos claros**

Programas anticugulación sistémicas:

- Inicio con heparina y después con dicumarínicos. INR=2.5 a3.

### **SI hay antecedente trombótico y pruebas negativas**

- Actuar como el apartado anterior
- Suspender tratamiento una semana antes de la biopsia renal.
- Seguimiento con Test cada 3 meses, sin son normales durante 6 meses en ausencias de manifestaciones trombóticas, evaluar suspender tratamiento anticoagulante y pasar a antiagregación.

### **EVALUACION DE LOS RESULTADOS**

<b><i>Indicadores de estructura</i></b>		<b><i>Estándar</i></b>
Recursos humanos	% Personal médico y paramédico a diferentes niveles atención disponible según lo expuesto en el PA	>95 %
Recursos materiales	% aseguramiento instrumental y equipos médicos según PA	>95 %

	% Disponible de los medicamentos expuestos en el PA	>95 %
	% Disponer de los recursos para la aplicación de investigaciones	>95 %
Organiza- tivos	% Disponibilidad consulta urológica pre TxRenal	100 %
	% Planilla recogida datos del PA	100 %
	% Base de datos electrónica	100 %
<b>Indicadores de proceso</b>		<b>Estándar</b>
% pacientes con caracterización Anatomopatológica de la NL		≥90 %
% Cuantificación de los índices de actividad y de cronicidad en los pacientes con NL grave		≥95 %
% Paciente con NL grave que cumplan tratamiento inmuno supresor por dos años o más		≥90 %
% Perfil serológico actualizado por lo menos cada 6 meses (complemento, Anti-DNA y Anticuerpos Antifosfolípido):		>90 %
% Pacientes incluidos en base de datos de Nefropatía Lúpica		≥95 %
<b>Indicadores de resultados</b>		<b>Estándar</b>
% Pacientes con L Grave que entran en remisión clínica con menos de 6 meses de tratamiento:		≥70 %
% Pacientes con NL Grave que entran en remisión clínica con más de 6 meses de tratamiento:		≤ 80 %
% Pacientes con complicaciones secundarias al tratamiento inmunosupresor		<10 %
% de las Investigaciones realizadas o en marcha vinculadas a la Nefropatía Lúpica según lo propuesto (2 o más)		100 %

## BIBLIOGRAFÍA

Austin HA III, DT Boumpas, EM Vaughan, JE Balow. (1994): renal outcomes in severe lupus nephritis. Contributions of clinical and Histology data. Kidney Int, pp45:544-550

- Bansal VK ,JA Beto. (1997): Treatment of lupus nephritis, a meta-analysis of clinical trials. . Am J Kidney Dis, 4: 1499-1506.
- Berden JoH.M.(2001): Lupus. Nephrology. copy by Mc Graw-Hill International (UK) Ltd. Chapter 21:213-22<sup>a</sup>.
- Bryan D. MD Gescuk, el at. (2002): Novel therapeutic Agents for Systemic Lupus Erythematosus. Curr OpinRheumatol. 14(5):515-521
- Flanc RS, MA Roberts, GF Strippoli, SJ Chadban, PG Kerr, RC Atkins. ( 2004): Treatment for luus nephritis. . Cochrane Database Syst Rev.(1): CD002922.
- Ginzler EM. (2001): Clinical trials in lupus nephritis. Curr Rheumatol Rep. 199-204.
- Ginzler EM. (May 9-13, 2004): Predictors of prognosis and long-term outcome of the kidney. Program and abstracts of the 7th International Congress on SLE and Related Conditions; New York, NY.
- Houssian FA, C Vasconcelos, D D'Cruz, et al.( 2002): Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low- dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. Arthritis Rheum; 46:2121-2131.
- Korbet SM, EJ Lewis , MM Schwartz, M Reichlin, J Evans, RD Rohde.( 2000): Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Am J Kidney Dis. 35:904-914.
- Moder,kevin G.( January 2003): Micophenolate Mofetil: New Applications for this Immunosuppresant. Ann Allergy Asthma Inmunology. Volumen 90; 15-20.
- Moroni G, C Ponticelli.( 2003): The risk of pregnancy in patients with lupus nephritis. J Nephrol; 16:161-167.
- Seshan SV. ( May 9-13, 2004): Classification of lupus Glomerulonephritis and predictors of prognosis -- an update. Program and abstracts of the 7th International Congress on SLE and Related Conditions; New York, NY.
- Ward MM. (2000): Changes in the incidence of end-stage renal disease due to lupus nephritis, 1982-1995. Arch Intern Med;160:3136-3140.
- Weening JJ, VD D'Agati, MM Schwartz, et al. (2004): for the International Society of Nephrology Working Group on the Classification of Lupus Nephritis; Renal

Pathology Society Working Group on the Classification of Lupus Nephritis. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int.* ;65:521-530.