

Protocol de diagnòstic i tractament de la NEFROPATIA LÚPICA

Hospital Clínic Barcelona

Marc Xipell¹, Gema M. Lledó², Miquel Blasco¹, Claudia Castrillo¹, Roser Ventura², Adriana García-Herrera³, Núria Baños⁴, José A. Gómez-Puerta⁵, Ricard Cervera², Gerard Espinosa², Luis F. Quintana¹.

¹ Servei de Nefrologia i Trasplantament Renal. Centre de Referència en Malalties Glomerulars Complexes, Sistema Nacional de Salud de España (CSUR).

² Servei de Malalties Autoimmunes. Centre de Referència en Malalties Autoimmunes Sistèmiques, Sistema Nacional de Salud de España (CSUR).

³ Servei d'Anatomia Patològica. Centre de Referència en Malalties Glomerulars Complexes, Sistema Nacional de Salud de España (CSUR).

⁴ Servei de Medicina Maternofetal, BCNatal.

⁵ Servei de Reumatologia.

Darrera actualització: gener 2023.

NEFROPATIA LÚPICA

1. Aspectes generals

El lupus eritematós sistèmic (LES) és una malaltia autoimmunitària sistèmica de curs remitent i recurrent en què intervenen factors genètics, immunoreguladors, hormonals i ambientals. Les seves manifestacions s'associen a la presència d'autoanticossos contra antígens nuclears i citoplasmàtics, que resulten en la formació i el dipòsit d'immunocomplexos i altres processos immunitaris que desencadenen una reacció inflamatòria que afecta els diferents òrgans. Per a que un pacient es classifiqui com a afectat per LES ha de tenir anticossos antinuclears (ANA) $\geq 1:80$ i sumar almenys 10 punts dels criteris de l'*European League Against Rheumatism* (EULAR) / *American College of Rheumatology* (ACR) del 2019. Les lesions renals secundàries a LES es coneixen com a nefropatia lúpica (NL). La NL és el factor predictiu més important de morbiditat i mortalitat i pot estar present en gairebé un 30% dels pacients a l'inici de la malaltia i fins a un 50-60% durant els primers 10 anys. Els pacients que aconseguen resposta renal completa (RRC) tenen una supervivència renal als 10 anys al voltant del 90%, comparat amb el 45% d'aquells que arriben a resposta renal parcial (RRP), i el 15% en els no responedors. Globalment, el 10-30% dels pacients progressen a malaltia renal crònica terminal requerint teràpia renal substitutiva.

2. Presentació clínica

Generalment, la NL es presenta a l'inici del curs del LES, entre els 6 mesos i els 3 anys, i pot ser la primera manifestació de la malaltia. La forma de presentació és àmplia, sent les més freqüents la presència de proteinúria (95%, fins a un 40-50% en rang nefròtic), hematúria microscòpica (80%), disfunció renal (30-50%), hipertensió arterial (30-50%), cilindres hemàtics a l'orina (10-30%) i glomerulonefritis ràpidament progressiva (<15%). Des del punt de vista clínic es pot presentar en forma de síndrome nefròtica, nefrítica o cursar de manera asimptomàtica. A més, el pacient pot presentar manifestacions extrarenals associades a LES. Els pacients homes, de raça negra i no caucàsics tendeixen a tenir un curs més agressiu de la malaltia.

3. Classificació

La classificació de la NL és la proposada per la ISN/RPS al 2003 i revisada el 2018, que classifica d'acord les troballes histològiques renals, valorades mitjançant microscòpia òptica (MO), immunofluorescència (IF) i microscòpia electrònica (ME) (Taula 1). Els índexs d'activitat i cronicitat modificats del NIH proporcionen informació pronòstica addicional mitjançant la puntuació semiquantitativa de les característiques histològiques (Taula 2 i 3).

Taula 1. Classificació de la NL de la ISN/RPS 2003 (revisada el 2018).

Categoria	Descripció	
Classe I	Glomèrul normal per MO, amb presència de mínims immunocomplexos en IF y ME.	
Classe II	Hipercel·lularitat mesangial (≥ 4 nuclis envoltats per matriu a l'àrea mesangial) associat a dipòsits immunes mesangials; expansió de matriu mesangial (MO).	
Classe III	Hipercel·lularitat endocapil·lar en <50% dels glomèruls.	Pot presentar altres lesions com semillunes (afectació >10% de la càpsula de Bowman) cel·lulars, fibroses o fibrocel·lulars, necrosi fibrinoide o afectació tubulointersticial. Les lesions poden ser actives (A), cròniques (C) o mixtes (A/C).
Classe IV	Hipercel·lularitat endocapil·lar en $\geq 50\%$ dels glomèruls.	
Classe V	Dipòsits immunes subepitelials amb engruïment de la MBG; poden coexistir dipòsits mesangials, així com combinar-se amb les classes III i IV.	
Classe VI	Esclerosi avançada ($\geq 90\%$ glomèruls).	

Taula 2. Índex d'activitat NIH modificat

	Definició	Score
Hipercel·lularitat endocapilar		0-3
Neutròfils i/o cariorrexi		0-3
Necrosi fibrinoide	a <25% (1+), 25%–50% (2+), o >50% (3+) dels glomèruls	(0-3) x 2
Dipòsits hialins (wire-loop lesions o trombes hialins)		0-3
Semillunes cel·lulars/fibrocel·lulars		(0-3) x 2
Inflamació intersticial		0-3
Total		0-24

Taula 3. Índex de cronicitat NIH modificat

	Definició	Score
Glomeruloesclerosi (global o segmentària)	a <25% (1+), 25%–50% (2+), o >50% (3+) dels glomèruls	0-3
Semillunes fibroses		0-3
Atròfia tubular		0-3
Fibrosi intersticial		0-3
Total		0-12

Tot i així, la classificació ISN/RPS no inclou algunes lesions renals també associades a LES, algunes de les quals no sempre estan relacionades amb dipòsit d'immunocomplexos, com les lesions tubulointersticials (infiltrat intersticial, dipòsits a la membrana basal tubular), la malaltia vascular [microangiopatia trombòtica (MAT), nefropatia associada a anticossos antifosfolipídics (AAF) o, fins i tot, lesions vasculítiques, de mal pronòstic], glomerulonefritis crioglobulinèmica o la podocitopatia lúpica (PL).

Podocitopatia lúpica

Aquest tipus de lesió no s'inclou a la classificació de la ISN/RPS 2003. Pot estar present en l'1-2% dels pacients amb LES, i es presenta com a síndrome nefròtica. Tot i que des del punt de vista clínic pot ser difícil de distingir de la NL classe V, histològicament presenta característiques diferents. La MO revela glomèruls d'aparença normal o amb un patró de glomeruloesclerosi focal i segmentària amb o sense proliferació mesangial. La ME mostra un esborrament difús podocitari i l'absència de dipòsits subendotelials o subepitelials.

4. Diagnòstic

En tots els pacients amb LES sense evidència biològica d'afectació renal, però amb títols elevats d'anticossos anti-DNA de doble cadena (anti-dsDNA) i consum de complement de forma sostinguda, es realitzarà un control estricte de la funció renal, proteïnúria i sediment urinari.

En cas d'afectació renal en el pacient amb LES, convé no oblidar aquelles causes no secundàries a LES, com la necrosi tubular aguda, la malaltia renovascular, la nefroangioesclerosi associada a hipertensió arterial i altres factors de risc cardiovascular, o la nefrotoxicitat o nefritis tubulointersticial secundària a fàrmacs.

4.1. Indicacions de biòpsia renal

- Proteïnúria 24h >0.5 gr confirmada en dues determinacions, o bé, en cas de pacients amb nivell de proteïnúria basal elevada per malaltia renal crònica prèvia establerta, l'empitjorament no explicat de la proteïnúria.
- Deteriorament de la funció renal no explicable per altres causes, independentment del grau de proteïnúria.
- Sediment actiu persistent (hematúria o leucocitúria d'origen glomerular, cilindres hemàtics o leucocitaris, etc).

4.2. Proves complementàries

- Es realitzarà una història clínica i exploració física completa per aparells.
- *Analítica general*: VSG, PCR, hemograma, glucosa, creatinina, BUN, àcid úric, colesterol, triglicèrids, GOT, GPT, GGT, FA, bilirubina, LDH, CK, proteïnes, albúmina, ionograma, proteïnograma, coagulació, sediment d'orina i proteïnúria de 24 hores; TSH; ferritina, transferrina, ferro sèric, índex de saturació de la transferrina. En funció d'antecedents de tractament immunosupressor previ, de manera particular en aquells pacients que han rebut rituximab, es valorarà realitzar la determinació de nivells d'immunoglobulines totals.
- *Estudi immunològic*: als pacients sense LES conegut es determinaran els anticossos antinuclears (ANA) per immunofluorescència indirecta en cèl·lules de triple teixit de rata i cèl·lules HEp2; anticossos anti-dsDNA, anti-nucleosoma; perfil seleccionat d'anticossos enfront antigens nuclears extraïbles (anti-ENA): Sm, RNP, Ro, La; fraccions C3, C4 i CH50 del complement; anti-C1q segons la disponibilitat del centre. Si el pacient ja estava classificat com a LES, no s'han de repetir els ANA i amb un resultat previ positiu dels anti-ENA, aquests no es repetiran. Als pacients amb abundants lesions histològiques de proliferació extracapil·lar o necrosis, es recomana la determinació d'anticossos anticitoplasma de neutròfil (ANCA).
- *Anticossos antifosfolípids* (AAF): anticoagulant lúpic (AL), anticossos anticardiolipina (AAC) IgG i IgM i anti-beta-2-glicoproteïna-I (a β 2GPI) IgG i IgM (orientativament, de forma anual).
- *Serologies*: Al nostre centre existeix un perfil específic al petitori anomenat BIOINF, que inclou VHA, VHB, VHC, VIH, lúes, xarampió, parotiditis, rubèola, varicel·la-zòster, quantiferon TB. Es realitzarà una interconsulta al Servei de Medicina Preventiva i Epidemiologia per tal d'actualitzar el calendari de vacunacions. D'acord amb la procedència geogràfica, se sol·licitarà també una interconsulta al Servei de Salut Internacional per descartar infeccions importades.
- Ecografia renovesical per a descartar patologia urològica concomitant. Es recomana la realització d'un Doppler de les artèries renals en pacients amb hipertensió arterial refractària o presència d'AAF.

5. Pauta i algorismes de tractament.

S'han d'establir mesures per assolir els objectius següents:

1. Controlar l'activitat de la malaltia.
2. Prevenir les recurrències.
3. Evitar la toxicitat farmacològica.
4. Prevenir l'acumulació de dany orgànic i preservar la funció renal a llarg termini.
5. Manegar les comorbiditats de la malaltia i aquelles associades al tractament.
6. Millorar la qualitat de vida i supervivència del pacient.

Orientativament, l'evolució de la malaltia vindrà definida pels criteris de resposta renal:

- *Resposta renal completa (RRC)*: funció renal normal (o TFG \pm 15% del valor basal en cas de disfunció prèvia), proteïnúria \leq 0.5 gr/dia, sediment inactiu i albúmina sèrica $>$ 3 gr/d.
- *Resposta renal parcial (RRP)*: reducció de la proteïnúria en un $>$ 50% i sempre $<$ 3 gr/dia, amb estabilització (TFG \pm 15%) o millora del filtrat glomerular.
- En cas de no complir criteris de RRC ni RRP als 6 – 12 mesos de tractament es considerarà *NL refractària o no-responedora*.

Un objectiu real és assolir la RRP màxim als 3 – 6 primers mesos i la RRC als 6 – 12 mesos.

5.1. Mesures generals

1. Control i supressió dels **factores de risc cardiovascular**: cessament de l'hàbit tabàquic, mantenir una dieta equilibrada segons el perfil metabòlic del pacient, mantenir una pressió arterial $\leq 120/80$ mmHg, LDL-colesterol plasmàtic ≤ 80 mg/dL, realitzar activitat física regular (adequada a la seva situació clínica), i assolir un pes adequat. En cas d'hipertensió arterial i/o proteïnúria es recomana restricció salina (< 2 gr de sodi al dia, o < 90 mmol de sodi al dia, o < 5 gr de clorur de sodi al dia).

2. És aconsellable **evitar l'exposició a raigs UVA** (solars o artificials) tant directament com indirecta (aigua de la piscina o del mar, sorra, neu, aparells UVA, tubs fluorescents). És imperatiu aplicar a les parts exposades una crema de protecció solar. Els filtres solars (factor de protecció superior a 30) s'han d'aplicar aproximadament una hora abans d'una possible exposició solar i novament després del bany o sudoració profusa.

3. A la fase més intensa del brot renal és imprescindible garantir el repòs, guardar les suficients hores de son i evitar situacions de cansament físic o psíquic desproporcionats. Una vegada superada aquesta fase, el pacient podrà reprendre, progressivament, una vida normal.

4. S'optimitzarà en tots els pacients el **tractament nefroprotector**. En cas de proteïnúria, s'haurà de realitzar bloqueig del sistema renina-angiotensina-aldosterona (amb IECA o ARA-II) a la dosi màxima tolerada (d'acord, principalment, la pressió arterial i funció renal) per assolir una proteïnúria < 500 mg. Com a alternatives o tractaments complementaris, en funció del perfil del pacient, convé assenyalar, entre altres, els antialdosterònics (espironolactona, eplerenona, finerenona), els inhibidors del cotransportador sodi-glucosa tipus 2 (iSGLT2) i els agonistes del pèptid similar al glucagó tipus 1 (aGLP1).

5. **Tractament hormonal**: en línies generals, i especialment en situació de brot renal, es recomana no utilitzar anticonceptius farmacològics, especialment els estrògens en les pacients portadores d'AAF. Serien de primera elecció el preservatiu o els anticonceptius basats en progestàgens.

6. **Vacunació i profilaxi infecciosa**: el procés de vacunació és prolongat, per la qual cosa es realitzarà interconsulta precoçment al Servei de Medicina Preventiva i Epidemiologia. Es recomana:

- Cribatge d'infecció latent per tuberculosi (quantíferon, radiografia tòrax, història clínica), de cara a una profilaxi adequada si fos necessària.
- Valorar els antecedents i el risc d'herpes zòster, i individualitzar la vacunació amb vacuna recombinant inactivada.
- Realitzar *screening* per a VHA, VHB, VHC i VIH. En cas d'anti-HB IgG < 10 UI/mL es recomana vacunació contra VHB.
- Vacunació contra virus de la grip (anual), pneumococ (quinquennal) i COVID19.
- Controls ginecològics amb estudi de citologia vaginal i la vacunació contra el virus del papil·loma humà, segons edat i factors de risc.
- Està contraindicada l'administració de vacunes vives atenuades durant el tractament immunosupressor, per la qual cosa, en pacients amb absència d'anticossos contra xarampió, rubèola o parotiditis s'haurà de consensuar amb Medicina Preventiva la conducta a seguir en funció del perfil del pacient, sempre prèviament a l'inici del tractament immunosupressor.
- Com a recomanació general, en tractar-se de pacients generalment joves sense patologia pulmonar de base, no es recomana profilaxi infecciosa contra *Pneumocystis jirovecii*, però s'individualitzarà cada cas, especialment en pacients amb patologia pulmonar, prednisona > 15 mg/dia per més de tres mesos i limfopènia $< 600 \cdot 10^9/L$ ($CD4 < 200 \cdot 10^9/L$).
- En funció de la procedència geogràfica, es realitzarà cribatge d'altres infeccions importades.

7. Cal valorar l'ús d'**antiagregació** amb àcid acetilsalicílic en pacients amb AAF i en dones amb antecedents de NL en cas d'embaràs per disminuir el risc de preeclàmpsia. En els pacients amb síndrome nefròtica i albúmina sèrica <20 gr/L, es valorarà **anticoagulació**.

8. Tots els pacients han de rebre suplementes de calci entre 1–1.2 gr/dia, especialment mentre realitzin tractament amb glucocorticoides (GC). S'haurà de suplementar amb vitamina D en cas de dèficit. Es considerarà l'ús individualitzat de bisfosfonats en aquells pacients amb osteoporosi malgrat una correcta suplementació, i en aquells amb osteopènia amb necessitat de tractament GC perllongat. Es recomana disminuir la dosi de bisfosfonats a la meitat en pacients amb TFG <30 ml/min/1.73m².

9. **Fertilitat:** la ciclofosfamida (CFM) s'ha associat amb insuficiència ovàrica precoç (IOP), amenorrea i oligozoospermia. Tot i això, la dosi utilitzada segons la pauta *Euro-Lupus Nephritis Trial* (ELNT) generalment no s'associa amb aquests trastorns. De cara minimitzar-ne el risc, es recomana no sobrepassar una dosi acumulada de 10 gr de CFM. En casos seleccionats de pacients amb risc elevat de IOP es valorarà la protecció de la fertilitat amb agonistes d'hormona alliberadora de gonadotropina (GnRH).

5.2. Tractament farmacològic:

Els algorismes 1 a 3 i l'apartat 5.3 (*Algorismes de tractament en funció de la classe histològica*) inclouen la pauta inicial de tractament de la NL. Convé adaptar i individualitzar el tractament en funció de les particularitats i el perfil de seguretat de cada pacient.

El tractament anirà guiat en funció dels objectius a assolir (*treatment goal approach* o *treat-to-target*), amb un tractament inicial i subseqüent, a diferència de la pauta tradicional inducció-manteniment. Per tant, requerirà la reavaluació constant de l'activitat de la malaltia i adaptar el tractament fins a assolir el resultat desitjat. Els algorismes reflecteixen un tractament inicial i aquells seqüencials (incloses les teràpies combinades) en funció de l'evolució de la malaltia.

Aquests algorismes proposen modificacions a l'abordatge terapèutics en funció de la resposta cada 3 mesos. Tot i així, recomanem no cenyir-s'hi "cegament" sinó considerar-les com a guies orientatives, avaluant el conjunt del pacient i la seva evolució temporal. A més, convé considerar que una bona resposta immunològica no sempre es correlaciona temporalment amb la resolució histològica, especialment a les lesions histològiques més agressives o amb gran quantitat de dipòsits d'immunocomplexes. La lesió histològica pot trigar més temps a resoldre. En alguns casos, la cinètica de la disminució de la proteïnúria pot proporcionar un argument per a una actitud expectant. Així, en els pacients altament nefròtics al diagnòstic cal posar en perspectiva el fracàs en la consecució de l'objectiu de proteïnúria, i l'actitud correcta pot consistir a deixar unes setmanes més d'observació abans de prendre una decisió terapèutica, especialment si la cinètica de la proteïnúria disminuïda suggereix que l'objectiu està a la vista.

A considerar d'especial importància en la lectura dels algorismes els punts següents:

1. Tots els pacients, llevat de contraindicació, han de prendre antimalàrics.
2. Abans de considerar "no-resposta" o fracàs terapèutic, cal assegurar l'adherència terapèutica i una dosificació farmacològica correcta. Fins a un 60% dels pacients amb LES poden no ser adherents al tractament.
3. Cal considerar sempre, en cada visita, si la teràpia nefroprotectora està optimitzada.
4. Els algorismes indiquen una pauta inicial i seqüencial fins a assolir la RRC. Quan aquesta última s'assoleix, es mantindrà el tractament immunosupressor amb el qual s'ha aconseguit la RRC amb les dosis establertes a l'apartat 5.2.1 (*Aspectes específics del tractament farmacològic*), i durant el temps indicat a l'apartat 6.1 (*Durada del tractament*).

5.2.1. Aspectes específics del tractament farmacològic:

Hidroxicloroquina

- Tots els pacients, llevat de contraindicació, hauran de prendre antimalàrics, idealment hidroxicloroquina (HCQ) a ≤ 5 mg/kg/dia (fins un màxim de 400 mg/d). En pacients amb TFG <30 ml/min/1.73 m², la dosi es reduirà un 25%.
- Ocasionalment, la HCQ pot causar canvis pigmentaris a la màcula de la retina, podent donar lloc amb el seu ús prolongat a pèrdua de visió. Per això, tots els pacients en tractament amb antimalàrics se sotmetran a revisions oftalmològiques, al diagnòstic del LES (inici de tractament), als 5 anys del seu inici i, posteriorment, anualment. Els pacients amb factors de risc per a l'afectació macular, com aquells amb patologia retinal o macular de base, edat >60 anys i disfunció renal o hepàtica (vies d'eliminació del fàrmac) es faran revisions anuals des de l'inici. Altres factors de risc d'afectació macular són el consum de >400 mg/dia de HCQ i una dosi acumulada de >1000 gr.
- Un altre efecte advers menys freqüent dels antimalàrics és la pigmentació cutània i es consideren infreqüents les alteracions de la conducció cardíaca, miopatia i neuropatia perifèrica.

Glucocorticoides

- Els glucocorticoides (GC) s'utilitzen com a pauta inicial de tractament conjuntament amb la resta d'immunosupressors, amb l'objectiu principal d'assolir dosis ≤ 5 mg/dia als 4 mesos, independentment de l'evolució de la NL. En cas de refractarietat al tractament, es prioritzarà l'optimització de teràpia immunosupressora abans que la intensificació del tractament amb GC.
- Com a regla general, es considerarà un règim de dosis baixes de GC per al tractament de la NL, com ara el proposat a continuació:

	Dosi
Bolus inicial metilprednisolona	125 – 500 mg/dia x 3 dies
Prednisona oral	
Setmana 0 a 2	20 – 30 mg
Setmana 2 a 4	20 mg
Setmana 4 a 6	15 mg
Setmana 6 a 10	10 mg
Setmana 10 a 14	7,5 mg
A partir de la setmana 14	5 mg*

* Es pot considerar disminuir progressivament a 2.5 mg (dies alterns 5/2.5 mg) o mantenir aquesta dosi de 5 mg/dia, en funció de la presència de simptomatologia extrarenal, a partir de la setmana 16 (mes 4). Es mantindrà la mínima dosi possible durant almenys 12 mesos després d'assolir RRC. Aleshores, se'n podrà valorar la disminució progressiva fins a la suspensió en alguns pacients.

Ciclofosfamida

- Aquest agent alquilant d'acció ràpida i eficaç sobre cèl·lules B i T és d'elecció, com a tractament inicial associat a GC, en la NL proliferativa amb deteriorament greu de la funció renal o en casos de presència de lesions histològiques de mal pronòstic (per ex. necrosi fibrinoide, semillunes $>50\%$ dels glomèruls, etc).
- Es recomana la pauta d'administració de dosis reduïdes de CFM, d'acord amb l'ELNT: bolus de 500 mg de CFM endovenosa cada dues setmanes fins a un total de 6 dosis (equivalent a 3 mesos de tractament).
- En casos greus, cal valorar associar l'administració de bolus de metilprednisolona (125 mg) a cada bolus de CFM.
- Com que es tracta d'una dosi reduïda de CFM, la seva administració és generalment ben tolerada, sense efectes adversos remarcables a aquestes dosis. El principal efecte advers és la supressió de la medulla òssia, amb predominança de leucopènia sobre l'anèmia i trombocitopènia. Aquest efecte s'observa de forma

més accentuada sobre el dia 8-14, i pot ser més marcat en els pacients amb disfunció renal, ja que tenen un aclariment menor del fàrmac. Es recomana monitoritzar la sèrie hematològica abans de cada infusió. La CFM també pot produir dany sobre l'epiteli vesical, manifestant-se com a cistitis hemorràgica i, a llarg termini, carcinoma vesical de cèl·lules transicionals o fibrosi vesical. Aquests efectes es minimitzen amb una adequada hidratació i l'administració de mesna durant la infusió.

- Finalment, CFM s'associa amb infertilitat, en forma d'amenorrea, IOP i oligozoospermia, si bé no se sol observar a les dosis utilitzades a l'ELNT. Es recomana no sobrepassar una dosi acumulada de 10 gr de CFM per minimitzar-ne el risc.

Micofenolat

- És un anti-metabolit amb elevada biodisponibilitat oral (>90%). Pot utilitzar-se com a alternativa a CFM com a tractament inicial (estudi ALMS). És d'elecció en cas de pacients amb alt risc d'infertilitat o exposició a dosis acumulades elevades de CFM.

- Els assaigs clínics generalment es van realitzar amb micofenolat de mofetil (MMF), però en cas d'intolerància digestiva es pot fer servir indistintament micofenolat sòdic (MPA) a la dosi equivalent.

- La dosi recomanada en el tractament inicial és MMF 2–3 gr/dia (repartits en dues preses) o MPA 1440 – 2160 mg/dia (repartits en dues preses). De cara a millorar la tolerància digestiva, es pot fer la titulació al llarg de les dues primeres setmanes.

- Una vegada assolida la RRC, les dosis poden mantenir-se en MMF 1.5 – 2 g/dia o bé MPA 1080 – 1440 mg/dia.

- Els principals efectes adversos són intolerància digestiva (náusees, vòmits) i leucopènia.

- En pacients amb funció renal severament disminuïda (TFG <25 ml/min/1.73m²) cal considerar la reducció de la dosi de MMF/MPA.

Inhibidors de la calcineurina: tacrolimus i voclosporina

- El tractament amb triple teràpia immunosupressora que inclogui un inhibidor de la calcineurina (ICN) (tacrolimus o voclosporina) amb dosis reduïdes de MMF i GC es pot considerar en pacients que no toleren la dosi estàndard de MMF, o en aquells pacients amb lesió podocitària i elevada proteïnúria. També es pot considerar el tractament en monoteràpia en els pacients amb NL classe V.

- Els ICN d'elecció són tacrolimus (aproximadament, 0.10 – 0.15 mg/kg/dia, per a nivells plasmàtics 5–7 ng/mL) i voclosporina (aprobat per la FDA i la EMA per al tractament de la NL en combinació amb MMF després dels resultats dels estudis AURORA) (23.7 mg/12h via oral, no requereix monitorització de nivells plasmàtics). No es recomana l'ús de ciclosporina per la taxa més elevada de recidives després de la suspensió i la major nefrotoxicitat.

- Els principals efectes adversos a monitoritzar en aquests pacients són el deteriorament de la funció renal, mal control tensional, cefalea, diarrea, síndrome metabòlica i trastorns hematològics.

- No es recomana l'ús d'ICN en pacients amb TFG ≤45 ml/min/1.73m² o amb signes d'elevada cronicitat a la biòpsia renal (IFTA >25-30%, IC >5, etc).

Azatioprina

- L'azatioprina (AZA) no es recomana com a tractament inicial a la NL, al mostrar menor eficàcia que MMF (estudi ALMS) i major recidiva (estudis ALMS i MAINTAIN). El seu ús es reserva als pacients amb intolerància o manca d'accés a MMF o amb desig gestacional. La dosi oral diària recomanada és entre 1.5 – 2 mg/kg/dia (màxim 2.5 mg/kg/dia), i la pauta de reducció gradual i de suspensió és semblant a la del MMF.

- Els principals efectes adversos són trastorns de la sèrie hematològica, especialment leucopènia, i gastrointestinals. El seu ús combinat amb al·lopurinol està contraindicat per risc d'aplàsia medul·lar.

Teràpia anti-CD20: rituximab i obinutuzumab

- Rituximab o obinutuzumab s'han de considerar com a ús compassiu en pacients amb NL activa persistent i refractària a tractament, així com en cas de recurrències freqüents.

- Rituximab no ha demostrat eficàcia en estudis clínics controlats aleatoritzats (LUNAR), si bé pot ser una alternativa eficaç i segura per al tractament de la NL refractària, d'acord estudis observacionals. La dosi habitual de rituximab són dues dosis de 1 gr separades per 15 dies. Es reavaluarà als 6 mesos la necessitat, segons el control de la malaltia, d'administrar una dosi de record de 500 mg.
- La dosi d'obinutuzumab que actualment està sent avaluada en assaig clínic fase 3 per a NL (NCT04221477) són dues dosis de 1gr separades en 15 dies amb retractament als 6 mesos.
- Es recomana la lectura del protocol de l'Hospital Clínic "Rituximab – Indicacions en patologia renal no aprovades en fitxa tècnica" per a aspectes de seguretat, efectes adversos i monitorització en aquests pacients.
- A destacar, en els pacients amb síndrome nefròtica i nivells molt elevats de proteïnúria pot existir una pèrdua urinària de rituximab, assolint nivells menors als desitjats amb una possible pèrdua d'eficàcia.

Teràpia anti-BLyS/BAFF: belimumab

- Belimumab està indicat en combinació amb altres teràpies immunosupressores de base per al tractament de la NL activa. El seu benefici principal a nivell renal s'ha observat en aquells pacients amb lesions histològiques proliferatives, proteïnúria <3 gr/24h i associat amb MMF (estudi BLISS-LN). En aquests pacients, el seu ús associat a la teràpia estàndar disminueix el risc de recaigudes i alenteix la caiguda de TFG. Un altre perfil de pacient que pot beneficiar-se del seu ús és aquell amb recidiva de NL i els pacients corticodependents.
- Tanmateix, belimumab està indicat com a tractament adjuvant, independentment de la lesió renal, en pacients amb LES amb nivells elevats d'anti-dsDNA i consum de complement i alt grau d'activitat de la malaltia malgrat el tractament estàndar.
- La dosi recomanada és 10 mg/kg els dies 0, 14 i 28, i posteriorment en intervals de 4 setmanes (via endovenosa) o bé 200 mg setmanals (via subcutània) durant al menys dos anys.
- És un fàrmac amb bona tolerància i perfil baix d'efectes adversos (generalment relacionats amb l'administració).

5.3. Algoritmes de tractament en funció de la classe histològica

- Els algoritmes 1 a 3 fan referència a les recomanacions de tractament de la **NL proliferativa (III/IV ± V)** amb o sense criteris de mal pronòstic (clínic, analítics o histològics), i de la **NL classe V pura**. Pel que fa a aquesta última, representa el 5-10% de les NL i, a diferència de la nefropatia membranosa primària, típicament no remet de forma espontània, pel que es recomana iniciar tractament immunosupressor des de l'inici.

- A la **NL classe I i II**, els pacients generalment mantenen funció renal normal, amb proteïnúria generalment de baix grau, associat en ocasions a hematúria. Per a aquests pacients, generalment no cal immunosupressió específica més enllà de la necessària per al tractament de les manifestacions extrarenals (a més d'HCQ i nefroprotecció). En aquells pacients amb classe I i II amb proteïnúria en rang nefròtic caldrà reavaluar la biòpsia renal i descartar la presència de PL.

En cas de considerar tractament específic renal en aquests pacients, el tractament d'elecció són els GC (prednisona 20 mg/dia d'inici, amb pauta descendent posterior) associats a MMF o ICN (d'elecció en cas de coexistència de PL), durant almenys 6 – 12 mesos, amb descens progressiu durant 6 mesos més.

És important destacar que les NL classe I i II poden evolucionar a classes histològiques proliferatives (III/IV) pel que davant l'absència de resposta al tractament, proteïnúria >2gr en absència de PL, o empitjorament de la proteïnúria de forma no explicada és necessari plantejar repetir la biòpsia renal, ja que l'abordatge terapèutic diferiria.

- **Podocitopatia lúpica**: el comportament clínic d'aquests pacients és similar al d'aquells amb síndrome nefròtica òpticament normal o malaltia per canvis mínims, amb una bona resposta al tractament amb GC en

monoteràpia, aconseguint RRC en aproximadament 4 setmanes de tractament. En cas de recurrència després de la reducció de GC o resistència a GC, es pot considerar l'ús d'ICN durant almenys 6 – 12 mesos, amb descens progressiu durant 6 mesos més, o bé rituximab.

6. Seguiment

- Es recomana el seguiment conjunt i multidisciplinari d'aquests pacients amb un equip integrat per nefròlegs, especialistes en malalties autoimmunes sistèmiques (medicina interna, reumatologia), anatomopatòlegs especialitzats en histopatologia renal i infermeria de pràctica avançada.

- Es valoraran els pacients amb periodicitat mensual fins a assolir RRP durant els 3 – 4 primers mesos. Posteriorment, les visites podran espaiar-se progressivament. Es monitoritzarà a cada visita de seguiment el pes, la pressió arterial, funció renal, albúmina sèrica, sediment d'orina, proteïnúria (CPC recent o 24h), hemograma i els factors de complement (C3, C4, CH50). Els anticossos anti-dsDNA se sol·licitaran cada 3 – 6 mesos. Els AAF es determinaran orientativament cada any.

- Un objectiu real és assolir la RRP màxim als 3 – 6 primers mesos i RRC als 6 – 12 mesos.

- Els pacients en tractament amb antimalàrics hauran de disposar d'una revisió basal oftalmològica i, a partir del cinquè any de tractament, es realitzarà una revisió anual.

- Es realitzarà a una densitometria basal. Així mateix, s'estimarà el risc de fractura anualment (FRAX-score ajustat) a tots els pacients en tractament amb GC. Actualment no hi ha consens sobre la periodicitat de realització de densitometria en els pacients amb NL, per la qual cosa se seguiran les recomanacions per a la població general (cada 2 – 3 anys en pacients de risc elevat de fractura: corticoteràpia prolongada, postmenopausa, fractures prèvies, tabaquisme, baix pes, etc).

- Es recomana la repetició de la biòpsia renal durant el seguiment en els casos següents: sospita de canvi histològic o noves lesions (per ex. MAT); refractarietat a tractament; empitjorament no explicat de la proteïnúria, creatinina o sediment urinari; sospita de patologia no relacionada amb LES i incertesa respecte del grau d'activitat/cronicitat de les lesions renals per a decidir tractament. Recomanem, a més, la realització d'una biòpsia renal repetida una vegada assolida la resposta renal aproximadament als 24 mesos per guiar el tractament subseqüent, en valorar la resposta histològica, la persistència d'activitat subclínica i el grau de cronicitat, entre d'altres.

6.1. Durada del tractament

- Classe I i II: en cas d'ús de tractament IS, considerar una durada de 6 – 12 mesos, amb posterior descens progressiu, fins a completar almenys un total de 18 mesos, en funció de la evolució.

- PL: en cas de tractament amb monoteràpia amb GC, considerar un mínim de 4 setmanes si s'assoleix RRC. En cas de no assolir RRC a les 4 setmanes, es recomana afegir precoçment un ICN com a estalviador de GC durant almenys 6 – 12 mesos, amb descens progressiu durant 6 mesos més. És important considerar que la PL es pot solapar amb les diferents classes histològiques, pel què en aquests casos caldrà adequar-ne el tractament.

- Classe III/IV (\pm V) i V pura: com a regla general, el tractament en les seves distintes combinacions s'haurà de mantenir entre 3 – 5 anys, si bé en alguns pacients, especialment en cas de recidiva i elevada activitat immunològica, s'haurà de mantenir durant períodes més perllongats o fins i tot de forma indefinida.

- **GC**: idealment, i en absència de símptomes extrarenals, els pacients han d'assolir la dosi de 2.5–5 mg/dia als 4 – 6 mesos. Es mantindrà la mínima dosi possible durant 12 mesos després d'assolir

RRC. A partir d'aleshores, es pot valorar la disminució progressiva fins a la suspensió en alguns pacients.

- **MMF/MPA:** disminució progressiva a partir dels 18 – 24 mesos de tractament (sempre que s'hagi aconseguit RRC) per a suspendre'ls als 3 – 5 anys de tractament.
- **ICN:** convé diferenciar quan s'utilitzen els ICN associats a un altre immunosupressor (per exemple, MMF) del seu ús en monoteràpia. En el primer cas, es pot plantejar una disminució progressiva de l'ICN a partir dels 12 – 18 mesos de tractament (sempre que s'hagi aconseguit RRC) i intentar suspendre'l després d'un total de 18 – 24 mesos de tractament (mantenint, mentrestant, l'altre immunosupressor fins a completar els 3 – 5 anys totals de tractament). En cas d'ús en monoteràpia, es recomana fer un ús de l'ICN més perllongat, entre 24 – 36 mesos (evitar l'ús perllongat d'ICN més enllà de 3 anys).
- **Belimumab:** els estudis clínics tenen una durada de 2 anys, si bé hi ha experiència reportada d'ús amb seguretat de belimumab amb sèries de més de 10 anys.
- **Rituximab:** no hi ha una pauta recomanada d'ús de rituximab a NL al llarg del temps, però es recomana reavaluar-ne l'ús cada 6 mesos en funció de les característiques del pacient, el tractament immunosupressor concomitant, el temps de evolució de la NL i el grau d'activitat.

7. Situacions especials

7.1. Embaràs

- Les pacients amb NL inactiva poden planejar l'embaràs, idealment amb una proteïnúria <500 mg/dia. En cas que estiguin amb tractament amb MMF, cal retirar-lo prèviament (valorar la substitució per AZA) i esperar 3 – 6 mesos per descartar recurrència i valorar la tolerància.

- En el cas de les pacients amb NL activa, no es recomana l'embaràs fins a un mínim de 6 mesos després d'assolir la RRC. En cas d'embaràs, cal fer seguiment multidisciplinari conjuntament amb obstetrícia, donat el risc augmentat de resultats perinatals adversos, especialment el desenvolupament de preeclàmpsia.

- En cas de desig gestacional, les pacients hauran de rebre tractament amb immunosupressors compatibles amb la gestació des de com a mínim 3 mesos abans. Les opcions terapèutiques en aquest cas són AZA, tacrolimus, GC, HCQ i IgG IV. La seguretat de rituximab i belimumab durant l'embaràs no està establerta, però no es recomanen a fitxa tècnica.

- Els antihipertensius permesos en cas d'embaràs són alfametildopa, labetalol i nifedipí. Els IECA/ARA II estan contraindicats.

- Es recomana iniciar aspirina 150 mg/d abans de la setmana 12 de gestació.

- En cas de brot renal durant la gestació, es pot fer una biòpsia renal amb seguretat fins a la setmana 20 de gestació.

- En cas de sospita de preeclàmpsia *versus* NL, es valorarà la determinació dels factors angiogènics (ràtio sFlt-1/PlGF, entre d'altres).

7.2. Nefritis lúpica i microangiopatia trombòtica

Els pacients amb NL i microangiopatia trombòtica (MAT) es manegaran d'acord l'etiologia de la MAT (es recomana lectura de protocol del Servei de Nefrologia de l'Hospital Clínic específic de MAT). Així, es realitzarà el diagnòstic diferencial entre les causes més freqüents de MAT en aquests pacients [SAF, púrpura trombòtica trombocitopènica (PTT) associada a LES, síndrome hemolítica urèmica atípica (SHUa), MAT associada a desregulació de la via alternativa del complement]. En aquest capítol es farà esment només a MAT secundària a SAF.

7.2.1. Nefropatia associada al SAF

- El SAF es defineix com la presència de trombosi (arterial, venosa i/o de petit vas) i/o complicacions obstètriques (avortaments, morts fetals i/o prematuritat deguda a insuficiència placentària), juntament amb positivitat mantinguda d'AAF: AL, AAC i aB2GPI. Al voltant del 30-40% dels pacients amb LES tenen presència d'AAF circulants.

- L'afectació renal del SAF pot ser diversa, amb trombosi de les artèries o venes renals, estenosi de les artèries renals amb hipertensió renovascular, a més d'un tipus específic de nefropatia associada al SAF consistent en la presència de lesions trombòtiques glomerulars, arteriolars o interlobulars, diferents de l'afectació de grans vasos. En les formes agudes s'observa trombosi a nivell d'arterioles i capil·lars glomerulars del tipus microangiopatia trombòtica, i en la forma crònica podem trobar lesions amb engruiximent i fibrosi de la íntima, esclerosi i atròfia capsular.

- Si bé no hi ha evidència sòlida en els beneficis de l'anticoagulació en els pacients amb nefropatia associada a SAF, es recomana l'administració de fàrmacs antivitamina K (acenocumarol o warfarina) en aquests pacients amb un objectiu d'INR 2 – 3.

- En cas de nefropatia associada a SAF en pacient amb SAF catastròfic, a més del tractament amb anticoagulació i GC, cal valorar l'associació de recanvis plasmàtics, IgG IV i, en casos refractaris, rituximab o eculizumab.

7.3. Nefropatia lúpica refractària / resistent a tractament

- La definim com aquella que no presenta resposta als 3 – 6 mesos de tractament d'acord els algoritmes 1 – 3 (o 4 setmanes, en cas d'insuficiència renal aguda o glomerulonefritis ràpidament progressiva).

- En primer lloc, sempre s'haurà de verificar un correcte diagnòstic. Si cal, s'ampliarà mitjançant estudi genètic per assegurar que no hi coexisteixin altres patologies renals, com podocitopaties genètiques, malalties associades a disregulació del sistema del complement, o altres malalties (APOL-1, etc).

- Sempre s'haurà de verificar una adherència adequada al tractament i assegurar una correcta dosificació farmacològica.

- Si se sospita un canvi de classe histològica, nous diagnòstics (p. ex. MAT associada a SAF) o dubtes sobre una possible progressió de lesions cròniques, es considerarà la realització d'una nova biòpsia renal.

- Pel que fa al tractament, els pacients que van rebre una pauta de tractament basada en anàlegs de MMF es canviaran a una pauta basada en CFM, i viceversa. També pot considerar-se la prolongació del tractament amb CFM (fins a 9 bolus). En cas de NL resistent a tractaments d'eficàcia contrastada, es recomana l'ús de tractaments alternatius (ús compassiu) com anti-CD20 (rituximab, obinutuzumab o ocrelizumab), anifrolumab, inhibidors del complement (eculizumab, ravulizumab), IgG ev, leflunomida, secukinumab, teràpies combinades, o l'ús compassiu de fàrmacs dirigits contra cèl·lules plasmàtiques (bortezomib, daratumumab) o, en casos seleccionats, teràpia de cèl·lules CAR-T.

7.4. Recidiva de nefropatia lúpica

- Al voltant del 10-50% dels pacients amb NL presenten recidives. Les recidives de NL, per definició, sempre es donaran en pacients amb una resposta almenys parcial de l'episodi previ de NL. Es caracteritzen per l'aparició o augment de proteïnúria, canvis al sediment urinari o empitjorament de la funció renal. Aquestes es podran tractar amb la mateixa pauta inicial, si aquesta va ser efectiva.

- Es recomana no superar una dosi total acumulada de 10 gr de CFM.

- Es considerarà tractament *add-on* al tractament estàndard des de l'inici amb belimumab en aquells pacients amb lesions proliferatives a la biòpsia renal.
- Es recomana estendre la durada del tractament immunosupressor, o realitzar un descens més gradual abans de la seva retirada (o en cas de múltiples recaigudes, mantenir indefinidament dosis baixes d'immunosupressors).

7.5. Nefropatia lúpica i malaltia renal crònica avançada

- Els principals factors de risc de progressió a malaltia renal crònica terminal són: la classe histològica (fins a un 25% dels pacients amb classes III i IV; 10% dels de classe V; menor al 2% dels de classe I i II), no assolir resposta renal al menys parcial, i la presència concomitant de factors de risc cardiovascular.
- En els pacients amb LES que requereixin teràpia renal substitutiva, pot utilitzar-se indistintament qualsevol modalitat (hemodiàlisi, diàlisi peritoneal, transplantament renal), sent d'elecció aquesta última.
- Es recomana almenys 6 – 12 mesos d'inactivitat clínica (i, idealment, serològica) abans de sotmetre's a un transplantament renal.
- Es recomana monitoritzar els nivells d'AAF durant l'estudi pre-trasplantament, atès el major risc de complicacions vasculars quan aquests són presents.
- La immunosupressió en els pacients amb malaltia renal crònica estadi 5 en diàlisi anirà guiada per la simptomatologia extrarenal. Es recomana mantenir, en la mesura del possible, la HCQ, si bé es reduirà la dosi en un 25-50%, sense sobrepassar els 200 mg/dia, i essent en aquests casos d'especial importància els controls oftalmològics anuals.

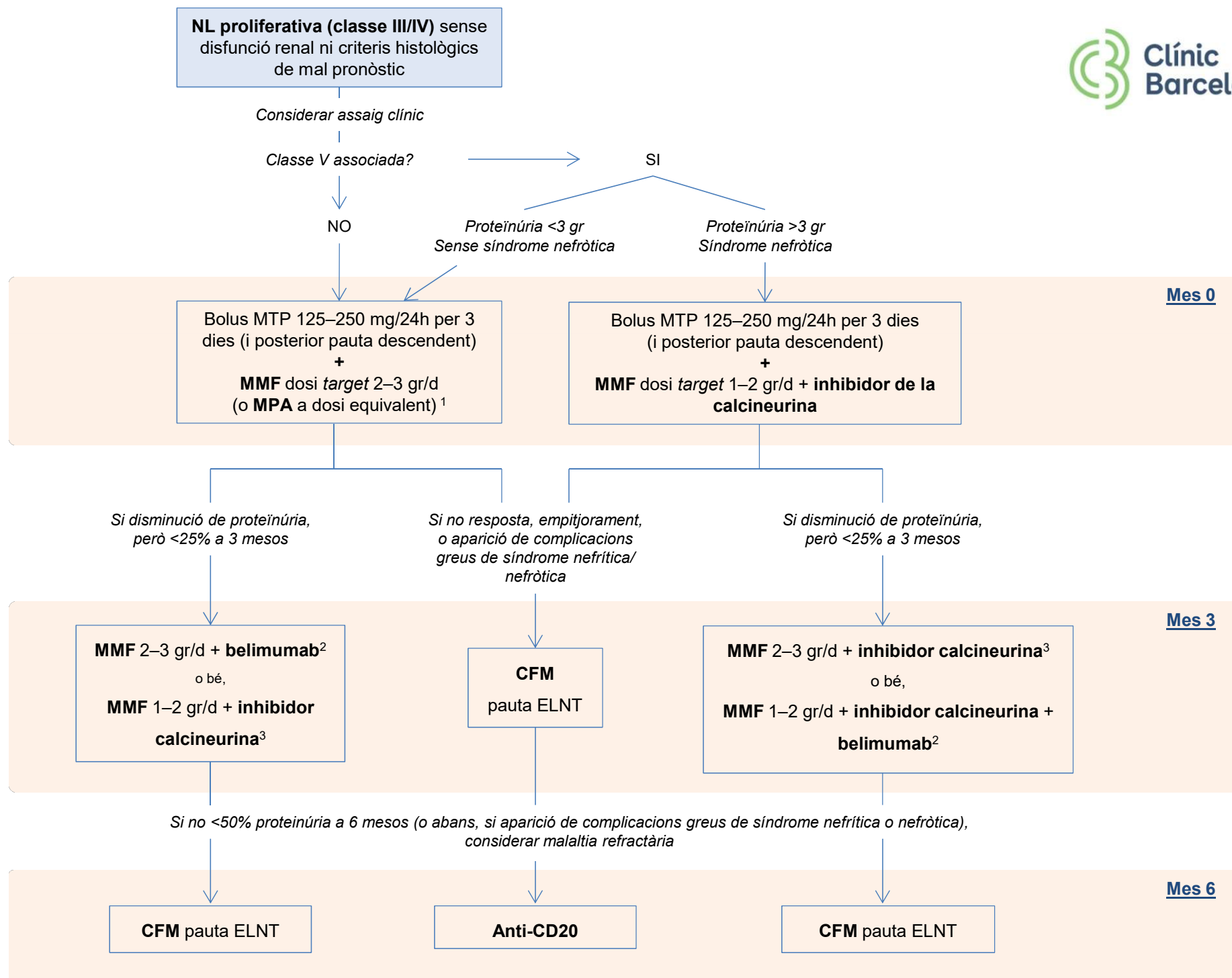
8. Bibliografia

- Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(5):1103-1112.
- Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(9):1151-1159.
- Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int*. 2018;93(4):789-796.
- Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2011;365(20):1886-1895.
- Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):713-723.
- Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med*. 2020;383(12):1117-1128.
- Houssiau 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(8):2121-2131.
- Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(12):2083-2089.
- Jayne D, Rovin B, Mysler EF, et al. Phase II randomised trial of type I interferon inhibitor anifrolumab in patients with active lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(4):496-506. doi:10.1136/annrheumdis-2021-221478
- Kant S, Kronbichler A, Geetha D. Principles of Immunosuppression in the Management of Kidney Disease: Core Curriculum 2022 [published online ahead of print, 2022 Apr 16]. *Am J Kidney Dis*. 2022;S0272-6386(22)00470-X.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021;100(4S):S1-S276.
- Liu Z, Zhang H, Liu Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):18-26.
- Lledó GM, Xipell M, García-Herrera A, et al. Saving the kidneys in the lupus patient: Beyond immunosuppression, the need to collaborate across multiple disciplines. *Eur J Intern Med*. 2022;99:19-21.
- Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*. 2020;76(2):265-281.
- Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):1215-1226.
- Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet*. 2021 May 29;397(10289):2048]. *Lancet*. 2021;397(10289):2070-2080.
- Ruiz-Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, et al. Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica: documento de consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas de la Sociedad Española de Medicina Interna y de la Sociedad Española de Nefrología [Diagnosis and treatment of lupus nephritis]. *Rev Clin Esp*. 2012;212(3).
- Ruiz-Irastorza G, Dueña-Bartolome L, Dunder S, et al. EuroLupus cyclophosphamide plus repeated pulses of methylprednisolone for the induction therapy of class III, IV and V lupus nephritis. *Autoimmun Rev*. 2021;20(10):102898.

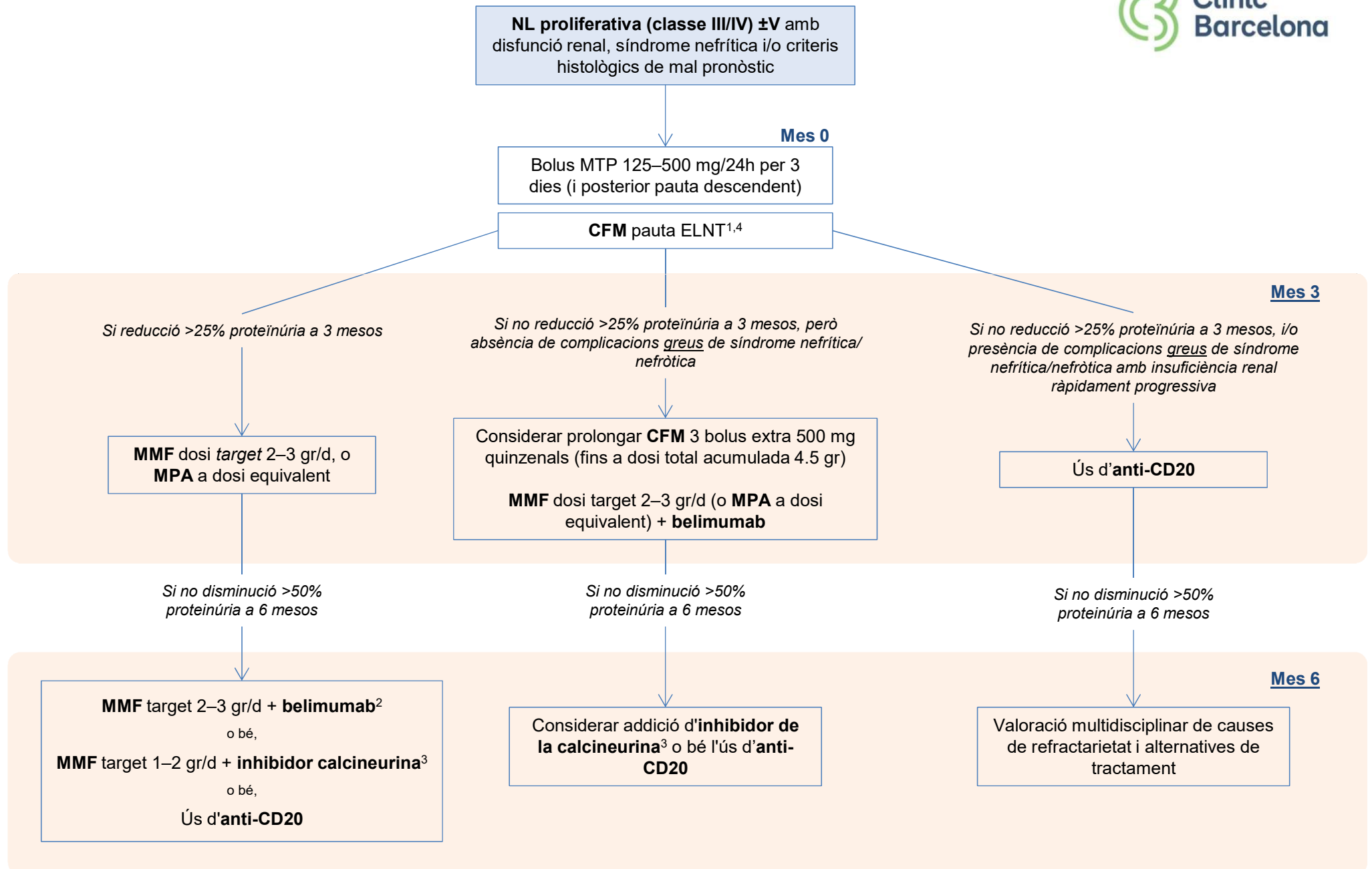
Tamirou F, D'Cruz D, Sangle S, et al. Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):526-531.

Wilhelmus S, Bajema IM, Bertsias GK, et al. Lupus nephritis management guidelines compared. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(6):904-913.

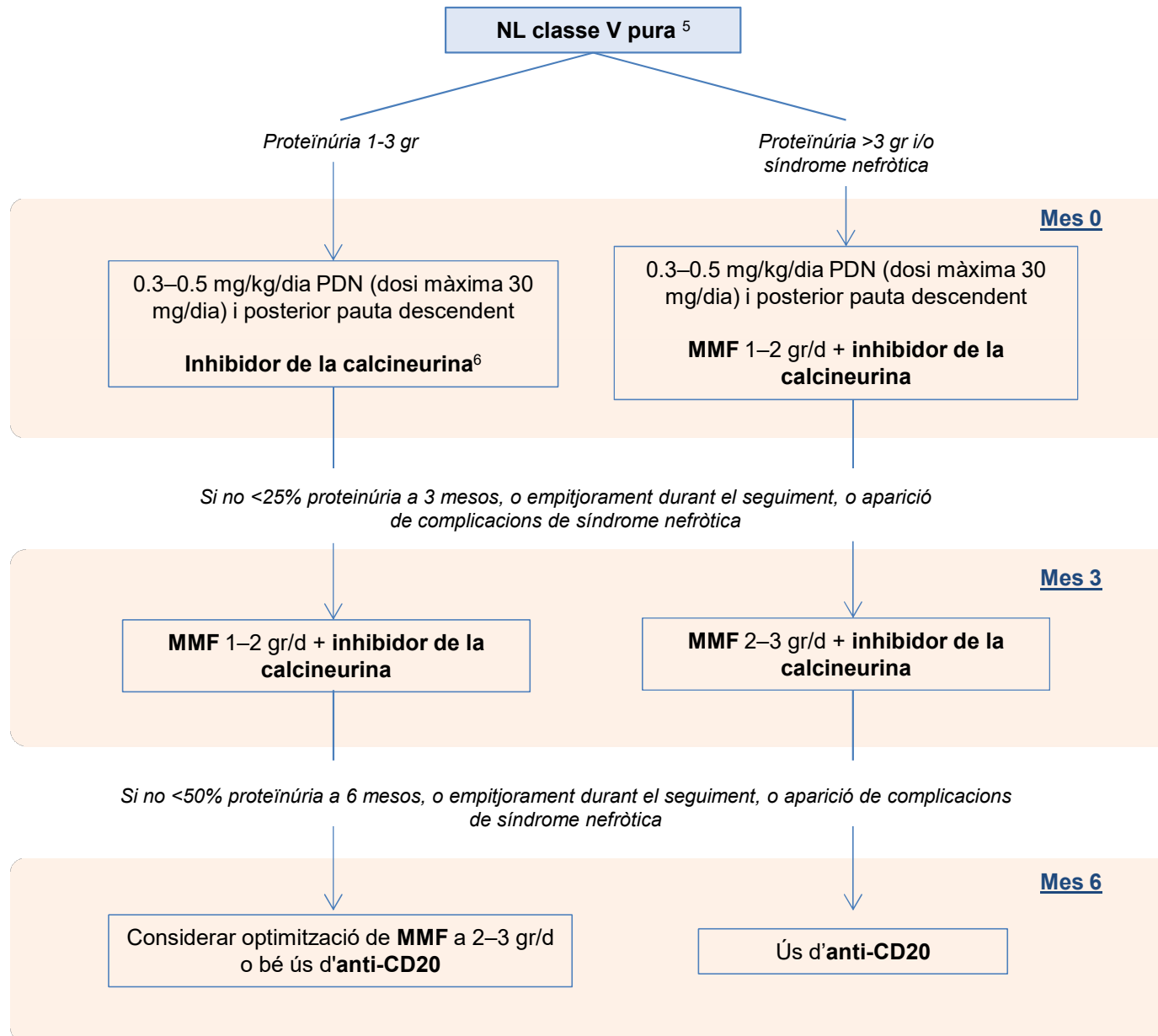
Zampeli E, Klinman DM, Gershwin ME, Moutsopoulos HM. A comprehensive evaluation for the treatment of lupus nephritis. *J Autoimmun.* 2017;78:1-10.



Algoritme 1. Tractament de la NL proliferativa sense criteris de mal pronòstic (llegenda al final dels algorismes)



Algoritme 2. Tractament de la NL proliferativa amb criteris de mal pronòstic (llegenda al final dels algorismes)



Algoritme 3. Tractament de la NL classe V pura (llegenda al final dels algoritmes)

LLEGENDA

¹ Considerar **belimumab** des del mes 0 en cas de: presència de simptomatologia extrarenal (articular, cutània...); (2) pacients amb recidiva de NL; (3) pacients en els quals es preveu, d'acord el seu perfil clínic i immunològic, que no assoliran RRC en 6 – 12 mesos; (4) pacients amb malaltia renal crònica prèvia, amb la finalitat de maximitzar les opcions d'enlentiment de la caiguda de la TFG per l'episodi actual de NL; (5) pacients corticodependents.

² **Belimumab**: d'elecció davant de presència de simptomatologia extrarenal.

³ **Inhibidors de la calcineurina**: d'elecció en cas de proteïnúria elevada, síndrome nefròtica o lesions podocitàries

⁴ Considerar associar 125 mg MTP a cada bolus de CFM. En casos seleccionats amb criteris de mal pronòstic o absència de remissió renal, es pot considerar ampliar de 6 a 9 bolus de 500 mg de CFM.

⁵ En cas de proteïnúria <1gr, la immunosupressió anirà determinada per la simptomatologia extrarenal.

⁶ En pacients amb simptomatologia extrarenal associada, s'utilitzarà teràpia combinada d'entrada amb un inhibidor de la calcineurina juntament amb MMF (dosi target 1–2 gr/d), o equivalent de MPA, o fins i tot si el grau de proteïnúria és baix es pot utilitzar MMF en monoteràpia (dosi target 2-3gr/d).