

Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la NEFROPATÍA LÚPICA

Hospital Clínic de Barcelona

M. Xipell^{1,2}, GM. Lledó³, M. Blasco^{1,2}, C. Castrillo^{1,2}, R. Ventura³, A. García-Herrera^{2,4}, N. Baños⁵, JA. Gómez-Puerta⁶, R. Cervera³, G. Espinosa³, L.F. Quintana^{1,2}.

¹ Servicio de Nefrología y Trasplante Renal.

² Centro de Referencia en Enfermedad Glomerular Compleja del Sistema Nacional de Salud de España (CSUR).

³ Servicio de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Centro de Referencia en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Sistema Nacional de Salud de España (CSUR).

⁴ Servicio de Anatomía Patológica.

⁵ Servicio de Medicina Maternofetal, BCNatal.

⁶ Servicio de Reumatología.

Última actualización: julio 2022.

NEFROPATÍA LÚPICA

1. Aspectos generales

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica de curso remitente y recurrente en la que intervienen factores genéticos, inmunoreguladores, hormonales y ambientales. Sus manifestaciones se asocian a la presencia de autoanticuerpos contra antígenos nucleares y citoplasmáticos, que resultan en la formación y depósito de inmunocomplejos y otros procesos inmunitarios que desencadenan una reacción inflamatoria que afecta distintos órganos. Para que un paciente se clasifique como afectado por LES deberá tener anticuerpos antinucleares (ANA) $\geq 1:80$ y sumar al menos 10 puntos de los criterios del 2019 de la *European League Against Rheumatism* (EULAR) / *American College of Rheumatology* (ACR). Las lesiones renales secundarias a LES se conocen como nefropatía lúpica (NL). La NL es el factor predictivo más importante de morbilidad y mortalidad y puede estar presente en casi un 30% al inicio de la enfermedad y hasta en un 50-60% durante los primeros 10 años. Los pacientes que alcanzan respuesta renal completa (RRC) tienen una supervivencia renal a los 10 años de alrededor del 90%, comparado con el 45% en aquellos que alcanzan respuesta renal parcial (RRP), y el 15% en los no respondedores. Globalmente, el 10-30% de los pacientes progresan a enfermedad renal crónica terminal requiriendo terapia renal sustitutiva.

2. Presentación clínica

Generalmente, la NL se presenta al inicio del curso de la enfermedad, entre los 6 meses y 3 años, y puede ser asimismo la primera manifestación de LES. La forma de presentación es amplia, siendo las más frecuentes la presencia de proteinuria (95%, hasta un 40-50% en rango nefrótico), hematuria microscópica (80%), disfunción renal (30-50%), hipertensión arterial (30-50%), cilindros hemáticos en orina (10-30%) y glomerulonefritis rápidamente progresiva (<15%). Desde el punto de vista clínico puede presentarse en forma de síndrome nefrótico, nefrítico o cursar de manera asintomática. Además, el paciente puede presentar manifestaciones extrarenales asociadas a LES. Los pacientes varones, de raza negra y no caucásicos tienden a tener un curso más agresivo de la enfermedad.

3. Clasificación

La clasificación de la NL es la propuesta por la ISN/RPS 2003 y revisada en 2018, que clasifica de acuerdo a los hallazgos histológicos renales, valorados mediante microscopía óptica (MO), inmunofluorescencia (IF) y microscopía electrónica (ME) (Tabla 1). Los índices de actividad y cronicidad modificados del NIH proporcionan información pronóstica adicional mediante la puntuación semicuantitativa de las características histológicas (Tablas 2 y 3).

Tabla 1. Clasificación de la NL de la ISN/RPS 2003 (revisada en 2018).

Categoría	Descripción	
Clase I	Glomérulo normal por MO, con presencia de mínimos inmunocomplejos en IF y ME.	
Clase II	Hiper celularidad mesangial (≥ 4 núcleos rodeados por matriz en el área mesangial) asociado a depósitos inmunes mesangiales; expansión de matriz mesangial (MO).	
Clase III	Hiper celularidad endocapilar en $<50\%$ de los glomérulos.	Puede presentar otras lesiones como semilunas (afectación $>10\%$ de la cápsula de Bowman) celulares, fibrosas o fibrocelulares, necrosis fibrinoide o afectación tubulointersticial. Las lesiones pueden ser activas (A), crónicas (C) o mixtas (A/C).
Clase IV	Hiper celularidad endocapilar en $\geq 50\%$ de los glomérulos.	
Clase V	Depósitos inmunes subepiteliales con engrosamiento de la MBG; puede coexistir depósitos mesangiales, así como combinarse con las clases III y IV.	
Clase VI	Esclerosis avanzada ($\geq 90\%$ glomérulos).	

Tabla 2. Índice de actividad NIH modificado

	Definición	Score
Hipercelularidad endocapilar		0-3
Neutrófilos y/o cariorrexis		0-3
Necrosis fibrinoide	en <25% (1+), 25%–50% (2+), o >50% (3+) de los glomérulos	(0-3) x 2
Depósitos hialinos (lesiones en asa de alambre o trombos hialinos)		0-3
Semilunas celulares/fibrocelulares		(0-3) x 2
Inflamación intersticial		0-3
Total		0-24

Tabla 3. Índice de cronicidad NIH modificado

	Definición	Score
Glomeruloesclerosis (global o segmentaria)	en <25% (1+), 25%–50% (2+), o >50% (3+) de los glomérulos	0-3
Semilunas fibrosas		0-3
Atrofia tubular		0-3
Fibrosis intersticial		0-3
Total		0-12

Sin embargo, la clasificación ISN/RPS no incluye algunas lesiones renales también asociadas a LES pero no siempre relacionadas con depósito de inmunocomplejos, como las lesiones tubulointersticiales (infiltrado intersticial, depósitos en la membrana basal tubular), la enfermedad vascular [microangiopatía trombótica (MAT), nefropatía asociada a anticuerpos antifosfolípidos (AAF), e incluso lesiones vasculíticas, de mal pronóstico] o la podocitopatía lúpica (PL).

En referencia a la PL, puede estar presente en el 1-2% de los pacientes con LES, y se presenta como síndrome nefrótico. Si bien desde el punto de vista clínico puede ser difícil de distinguir de la NL clase V, histológicamente presenta características distintas. La MO revela glomérulos de apariencia normal o con un patrón de glomeruloesclerosis focal y segmentaria con o sin proliferación mesangial. La ME muestra un borramiento difuso podocitario y la ausencia de depósitos subendoteliales o subepiteliales.

Finalmente, en la afectación renal en el paciente con LES, además de la propia NL, conviene no olvidar aquellas causas no secundarias a LES, como la necrosis tubular aguda, enfermedad renovascular, nefrotoxicidad por medicamentos, nefroangioesclerosis asociada a hipertensión arterial u otros factores de riesgo cardiovascular, o nefritis tubulointersticial secundaria a fármacos.

4. Diagnóstico

En todos los pacientes con LES sin evidencia biológica de afectación renal, pero con títulos elevados de anticuerpos anti-DNA de doble cadena (anti-dsDNA) y consumo de complemento de forma mantenida, se realizará un control estricto de la función renal, proteinuria y sedimento urinario.

Indicaciones de biopsia renal

- Proteinuria 24h >0.5gr confirmada en dos determinaciones, o bien, en caso de pacientes con nivel de proteinuria basal elevada por ERC previa establecida, el empeoramiento no explicado de la proteinuria.
- Deterioro de la función renal no explicable por otras causas, independientemente del grado de proteinuria.
- Sedimento activo persistente (hematuria o leucocituria de origen glomerular, cilindros hemáticos o leucocitarios, etc) no explicable por otras causas.

Exploraciones básicas y pruebas complementarias

- Se realizará una historia clínica y exploración física completa por aparatos.
- *Analítica general*: VSG, PCR, hemograma, bioquímica estándar (glucosa, creatinina, BUN, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, GOT, GPT, GGT, FA, bilirrubina, LDH, CK, proteínas, albúmina, ionograma), proteinograma, coagulación, sedimento de orina y proteinuria de 24 horas; TSH; ferritina, transferrina, hierro sérico, índice de saturación de la transferrina. En función de antecedentes de tratamiento inmunosupresor previo, especialmente rituximab, se valorará dosificación de inmunoglobulinas.
- *Estudio inmunológico*: En pacientes sin LES conocido se determinarán los anticuerpos antinucleares (ANA) por inmunofluorescencia indirecta en células de triple tejido de rata y células HEp2; anticuerpos anti-dsDNA; perfil seleccionado de anticuerpos frente antígenos nucleares extraíbles (anti-ENA): Sm, RNP, Ro, La; fracciones C3, C4 y CH50 del complemento. Si el paciente ya estaba clasificado como LES, no se deben repetir los ANA y con un resultado previo positivo de los ENA, éstos no se repetirán.
- *Anticuerpos antifosfolípidicos (AAF)*: anticoagulante lúpico (AL), anticuerpos anticardiolipina (ACC) IgG e IgM y anti-beta-2-glicoproteína-I ($\alpha\beta 2$ GPI) IgG e IgM.
- *Serologías*: En nuestro hospital se ha creado un perfil de SAP específico llamado BIOINF que incluye VHA, VHB, VHC, VIH, lúes, sarampión, parotiditis, rubeola, varicela-zoster, quantiferon TB. Se realizará una interconsulta al Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología y de acuerdo a la procedencia geográfica se solicitará también una interconsulta para el Servicio de Salud Internacional con el fin de actualizar el calendario vacunal y descartar infecciones importadas, respectivamente.
- Ecografía renovesical para descartar patología urológica concomitante. Realizar Doppler de las arterias renales en pacientes con hipertensión arterial de difícil manejo o presencia de AAF.

5. Pauta de tratamiento. Algoritmos o texto secuencial.

Se deben establecer medidas para alcanzar los siguientes objetivos:

1. Controlar la actividad de la enfermedad.
2. Prevenir recurrencias.
3. Evitar toxicidad farmacológica.
4. Prevenir la acumulación de daño orgánico y preservar la función renal a largo plazo.
5. Manejar las comorbilidades de la enfermedad y las asociadas al tratamiento.
6. Mejorar la calidad de vida y supervivencia del paciente.

Orientativamente, la evolución de la enfermedad vendrá definida por los criterios de respuesta renal:

- *Respuesta renal completa (RRC)*: función renal normal (o TFG $\pm 15\%$ del valor basal en caso de disfunción previa), proteinuria ≤ 0.5 gr/día, sedimento inactivo y albúmina sérica > 3 gr/d.
- *Respuesta renal parcial (RRP)*: reducción de la proteinuria en un $> 50\%$ y siempre < 3 gr/día, con estabilización (TFG $\pm 15\%$) o mejoría del filtrado glomerular.
- En caso de no cumplir criterios de RRC ni RRP a los 6-12 meses de tratamiento se considerará *NL refractaria* o *no-respondedora*.

Un objetivo real es alcanzar la RRP máximo a los 3-6 primeros meses y RRC a los 6-12 meses.

5.1. Medidas generales

1. Control y supresión de los **factores de riesgo cardiovascular**: cese del hábito tabáquico, mantener una dieta equilibrada según el perfil metabólico del paciente, mantener una presión arterial $\leq 120/80$ mmHg, LDL-colesterol plasmático ≤ 80 mg/dL, realizar actividad física regular (adecuada a su situación clínica), y lograr el normopeso. En caso de hipertensión arterial y/o proteinuria se recomienda restricción salina (< 2 gr de sodio al día, o < 90 mmol sodio al día, o < 5 gr de cloruro de sodio al día).

2. Es aconsejable **evitar la exposición a rayos UVA** (solares o artificiales) tanto directa como indirectamente (agua de la piscina o del mar, arena, nieve, aparatos de UVA, tubos fluorescentes). Es imperativo aplicar en las partes expuestas una crema de protección solar y utilizar prendas de vestir adecuadas. Los filtros solares (factor de protección superior a 30) se han de aplicar aproximadamente una hora antes de una posible exposición solar y de nuevo tras el baño o sudoración profusa.

3. En la fase más intensa del brote renal es imprescindible garantizar el reposo, guardar las suficientes horas de sueño y evitar situaciones de cansancio físico o psíquico desproporcionados. Una vez superada esta fase, el paciente deberá reanudar, progresivamente, una vida normal.

4. Todos los pacientes deberán tener el **tratamiento nefroprotector** optimizado. En caso de proteinuria deberá realizarse bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) a la dosis máxima tolerada (de acuerdo, principalmente, la presión arterial y función renal) para alcanzar una proteinuria < 500 mg. Como alternativas o tratamientos complementarios, conviene señalar los antialdosterónicos (espironolactona, eplerenona, finerenona), los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) (de elección, dapagliflozina) y los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP1) (semaglutida oral o subcutánea).

5. **Tratamiento hormonal**: en líneas generales, y especialmente en situación de brote renal, se recomienda no utilizar anticonceptivos farmacológicos, especialmente los estrógenos en las pacientes portadoras de AAF. Serían de primera elección el preservativo o los anticonceptivos basados en progestágenos.

6. **Vacunación y profilaxis infecciosa**: el proceso de vacunación es prolongado, por lo que se realizará interconsulta precozmente al Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología.

- Se recomienda despistaje de infección latente por tuberculosis (quantiferon, radiografía tórax, historia clínica), de cara a una adecuada profilaxis si fuera precisa.

- Se valorarán los antecedentes y riesgo de herpes zoster, y se individualizará su vacunación con vacuna recombinante inactivada.

- Se realizará *screening* para VHA, VHB, VHC y VIH. En caso de anti-HBs IgG < 10 UI/mL se recomienda vacunación contra VHB.

- Está contraindicada la administración de vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento inmunosupresor, por lo que, en pacientes con ausencia de anticuerpos contra sarampión, rubeola o parotiditis deberá consensuarse con Medicina Preventiva la conducta a seguir en función del perfil del paciente, siempre previamente al inicio del tratamiento inmunosupresor.

- Como recomendación general, al tratarse de pacientes generalmente jóvenes sin patología pulmonar de base, no se recomienda profilaxis infecciosa contra *Pneumocystis jirovecii*, pero se individualizará cada caso, especialmente en pacientes con patología pulmonar de base, prednisona > 15 mg/día por más de tres meses y linfopenia $< 600 \cdot 10^9/L$ ($CD4 < 200 \cdot 10^9/L$).

- Se recomienda vacunación contra virus de la gripe, neumococo y COVID19.

- Se recomienda controles ginecológicos con estudio de citología vaginal y la vacunación contra el virus del papiloma humano, según edad y factores de riesgo.

- Finalmente, en función de la procedencia geográfica, se realizará despistaje de otras infecciones importadas para tratamiento.

7. Se debe valorar el uso de **antiagregación** con ácido acetilsalicílico en pacientes con AAF y en mujeres con antecedentes de NL en caso de embarazo para disminuir el riesgo de preeclampsia. En los pacientes con síndrome nefrótico y albúmina sérica < 20 gr/L, se valorará **anticoagulación**.

8. Todos los pacientes deberán tomar suplementos de calcio entre 1-1.2 gr/día, especialmente mientras estén bajo tratamiento corticoideo. Se suplementará con vitamina D en caso de déficit. Se considerará el uso individualizado de bisfosfonatos en aquellos pacientes con osteoporosis a pesar de una correcta suplementación, y en aquellos con osteopenia con necesidad de tratamiento GC prolongado. Se recomienda disminuir la dosis de bisfosfonatos a la mitad en pacientes con TFG <30 ml/min/1.73m².

9. **Fertilidad:** la ciclofosfamida (CFM) se ha asociado con fallo ovárico precoz (FOP), amenorrea y oligozoospermia. Sin embargo, la dosis utilizada según la pauta *Euro-Lupus Nephritis Trial* (ELNT) generalmente no se asocia con estos trastornos. De cara minimizar su riesgo, se recomienda no sobrepasar una dosis acumulada de 10 gr de CFM. En casos seleccionados de pacientes con elevado riesgo de FOP se valorará la protección de la fertilidad con agonistas de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

5.2. Tratamiento farmacológico:

En los **algoritmos 1 a 3** y en el apartado 5.3 (algoritmos de tratamiento en función de la clase histológica) puede encontrarse la pauta inicial de tratamiento de la NL. Convendrá adaptar e individualizar el tratamiento en función de las particularidades y perfil de seguridad de cada paciente.

El tratamiento irá guiado en función de los objetivos a alcanzar (*treat-to-target or treatment goal approach*), a diferencia de la pauta tradicional inducción-mantenimiento. Por tanto, requerirá la reevaluación constante de la actividad de la enfermedad y adaptar el tratamiento hasta alcanzar el resultado deseado. Los algoritmos reflejan un tratamiento inicial y aquellos secuenciales (incluidas terapias combinadas) en función de la evolución de la enfermedad.

A considerar de especial importancia en la lectura de los algoritmos los siguientes puntos:

1. Todos los pacientes, salvo contraindicación, deberán tomar antimaláricos.
2. Antes de considerar “no respuesta” o fracaso terapéutico, asegurar la adherencia terapéutica y una correcta dosificación farmacológica. Hasta un 60% de los pacientes con LES pueden ser no adherentes al tratamiento.
3. Considerar siempre, en cada visita, si la terapia nefroprotectora está optimizada.
4. Los algoritmos indican una pauta inicial y secuencial hasta alcanzar la RRC. Cuando esta última se alcanza, se mantendrá el tratamiento inmunosupresor con el cual se ha logrado la RRC con las dosis establecidas en el apartado 5.2.1 (Aspectos específicos del tratamiento farmacológico), y durante el tiempo indicado en el apartado 6.1 (Duración del tratamiento).

5.2.1. Aspectos específicos del tratamiento farmacológico:

Hidroxicloroquina

- Además del tratamiento expuesto en los algoritmos, todos los pacientes, salvo contraindicación, deberán tomar antimaláricos, idealmente hidroxicloroquina a <5mg/kg/día (hasta un máximo de 400mg/d). En pacientes con eGFR <30 ml/min/1.73m², la dosis se reducirá en un 25%.

- Todos los pacientes en tratamiento con antimaláricos se someterán a revisiones oftalmológicas, al diagnóstico del LES (inicio de tratamiento), a los 5 años del inicio de este, y posteriormente de forma anual. Los factores de riesgo para afectación macular son el consumo de >400mg/día de HCQ, una dosis acumulada de >1000 gr, patología retiniana o macular de base, edad >60 años y disfunción renal o hepática (vías de eliminación del fármaco).

Glucocorticoides

- El pilar del tratamiento en la NL no son los glucocorticoides (GC), sino los fármacos inmunosupresores ahorradores de GC. Los GC se utilizan como pauta inicial de tratamiento, con el objetivo principal de alcanzar dosis < 5 mg/día a los 4 meses, independientemente de la evolución de la NL. En caso de refractariedad al tratamiento, se priorizará la optimización de terapia inmunosupresora antes que la intensificación del tratamiento corticoideo.

- Como regla general, al diagnóstico de la NL se realizará el siguiente tratamiento:

	Dosis
Bolus inicial metilprednisolona	125 – 500 mg/día x3 días
Prednisona oral	
Semana 0 a 2	20 – 30 mg
Semana 2 a 4	20 mg
Semana 4 a 6	15 mg
Semana 6 a 10	10 mg
Semana 10 a 14	7,5 mg
A partir de la semana 14	5 mg*

* Puede considerarse disminuir progresivamente a 2.5 mg (días alternos 5/2.5mg) o mantener esta dosis de 5 mg/día, en función de la presencia de sintomatología extrarenal a partir de la semana 16 (mes 4).

Ciclofosfamida

- Este agente alquilante de acción rápida y eficaz sobre células B y T es de elección en casos de deterioro grave de la función renal o en casos de presencia de lesiones histológicas de mal pronóstico (por ej. necrosis fibrinoide, semilunas >50% de los glomérulos).

- Se recomienda la pauta de administración de dosis reducida de CFM, de acuerdo el ELNT: bolus de 500mg de CFM endovenosa cada dos semanas hasta un total de 6 dosis (equivalente a 3 meses de tratamiento).

- En casos graves, se debe valorar asociar la administración de bolus de metilprednisolona (125mg) en cada bolus de CFM.

- Al tratarse de una dosis reducida de CFM, su administración es generalmente bien tolerada, sin efectos adversos remarcables a estas dosis. El principal efecto adverso es la supresión de la médula ósea, con predominancia de la leucopenia sobre la anemia y trombocitopenia. Este efecto se observa de forma más acentuada sobre el día 8-14, y puede ser más marcado en los pacientes con disfunción renal, al tener un menor aclaramiento del fármaco. Se recomienda monitorizar la serie hematológica antes de cada infusión. La CFM también puede producir daño sobre el epitelio vesical, manifestándose como cistitis hemorrágica y, a largo plazo, carcinoma vesical de células transicionales o fibrosis vesical. Estos efectos se minimizan con una adecuada hidratación y administración de mesna durante la infusión.

- Finalmente, CFM se asocia con infertilidad, en forma de amenorrea, FOP y oligozoospermia, si bien no suele observarse a las dosis utilizadas en el ELNT. Se recomienda no sobrepasar una dosis acumulada de 10 gr de CFM para minimizar el riesgo de infertilidad.

Micofenolato

- Es un antimetabolito con elevada biodisponibilidad oral (>90%). Es de elección en caso de pacientes con alto riesgo de infertilidad o exposición previa elevada a CFM.

- Los ensayos clínicos generalmente se realizaron con micofenolato de mofetilo (MMF), pero en caso de intolerancia digestiva puede usarse indistintamente micofenolato sódico (MPA) a la dosis equivalente.

- La dosis recomendada en el tratamiento inicial es MMF 2-3 gr/día (repartidos en dos tomas) o MPA 1440-2160 mg/día (repartidos en dos tomas). De cara a mejorar la tolerancia digestiva, puede realizarse la titulación a lo largo de las dos primeras semanas.

- Una vez alcanzada la respuesta renal, el tratamiento subsiguiente puede mantenerse en MMF 1.5 – 2 mg/día o bien MPA 1080–1440 mg/día.

- Los principales efectos adversos son intolerancia digestiva (náuseas, vómitos) y leucopenia.

- En pacientes con función renal severamente disminuida (TFG <25 ml/min/1.73m²) debe considerarse la reducción de la dosis de MMF/MPA.

Inhibidores de la calcineurina: tacrolimus y voclosporina

- El tratamiento con triple terapia inmunosupresora que incluya un inhibidor de la calcineurina (ICN) (tacrolimus o voclosporina) con dosis reducidas de MMF y GC puede considerarse en pacientes que no toleran la dosis estándar de MMF, o en aquellos pacientes con lesión podocitaria y elevada proteinuria. También puede considerarse el tratamiento en monoterapia en los pacientes con NL clase V.
- Los ICN de elección son tacrolimus (aproximadamente, 0.10 – 0.15 mg/kg/día, para niveles plasmáticos 5-7 ng/mL) y voclosporina (pendiente aprobación EMA; aprobado por la FDA para el tratamiento de la NL en combinación con MMF) (23.7 mg/12h vía oral, no requiere monitorización de niveles plasmáticos).
- Los principales efectos adversos a monitorizar en este tipo de pacientes son el deterioro de la función renal, mal control tensional, cefalea, diarrea, síndrome metabólico y trastornos hematológicos.
- No se recomienda el uso de ICN en pacientes con eFGR ≤ 45 ml/min/1.73m² o con signos de elevada cronicidad en la biopsia renal (IFTA >25 -30%, IC >5 , etc).

Azatioprina

- La azatioprina (AZA) no se recomienda como tratamiento inicial en la NL. Su uso se reserva en aquellos pacientes con intolerancia o falta de acceso a MMF o con deseo de embarazo. La dosis oral diaria recomendada es entre 1.5-2 mg/kg/día, y la pauta de reducción gradual y de suspensión es similar a la del MMF.
- Los principales efectos adversos son trastornos de la serie hematológica, especialmente leucopenia, y gastrointestinales. Su uso combinado con alopurinol está contraindicado por riesgo de aplasia medular.

Terapia anti-CD20: rituximab y obinutuzumab

- Rituximab u obinutuzumab deben considerarse en uso compasivo en pacientes con NL activa persistente y refractaria a tratamiento, así como en caso de recurrencias frecuentes.
- La dosis habitual de rituximab son dos dosis de 1 gr separadas por 15 días. Se reevaluará a los 6 meses la necesidad, en función del control de la enfermedad, de administrar dosis de recuerdo de 500mg.
- La dosis de obinutuzumab que actualmente está siendo evaluada en ensayo clínico fase 3 para NL (NCT04221477) son dos dosis de 1gr separadas en 15 días con retratamiento a los 6 meses.
- Se recomienda la lectura del protocolo del Hospital Clínic “Rituximab – Indicaciones en patología renal no aprobadas en ficha técnica” para aspectos de seguridad, efectos adversos y monitorización en estos pacientes.
- A destacar, en los pacientes con síndrome nefrótico y niveles muy elevados de proteinuria puede existir una pérdida urinaria de rituximab, alcanzando niveles menores a los deseados.

Terapia anti-BLyS/BAFF: belimumab

- Belimumab está indicado en combinación con otras terapias inmunosupresoras de base para el tratamiento de la NL activa. Su principal beneficio a nivel renal se ha observado en aquellos pacientes con lesiones histológicas proliferativas, proteinuria <3 gr/24h y asociado con MMF. Asimismo, belimumab está indicado como tratamiento adyuvante, independientemente de la lesión renal, en pacientes con LES con niveles elevados de anti-dsDNA y consumo de complemento y alto grado de actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento estándar.
- La dosis recomendada es 10 mg/kg los días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas (vía endovenosa) o bien 200mg semanales (vía subcutánea).
- Es un fármaco con buena tolerancia y perfil bajo de efectos adversos (generalmente relacionadas con la administración).

5.3. Algoritmos de tratamiento en función de la clase histológica

- Los algoritmos 1 a 3 hacen referencia a las recomendaciones de tratamiento de la NL proliferativa (III/IV±V) con o sin criterios de mal pronóstico (clínicos, analíticos o histológicos), y de la NL clase V pura. Respecto a esta última, representa el 5-10% de las NL, y a diferencia de la nefropatía membranosa primaria, típicamente no remite de forma espontánea, por lo que se recomienda tratamiento inmunosupresor de entrada.

- En la **NL clase I y II** los pacientes generalmente tienen función renal normal, con proteinuria generalmente de bajo grado, asociado en ocasiones a hematuria. Para estos pacientes, generalmente no es necesaria inmunosupresión específica más allá de la necesaria para el tratamiento de las manifestaciones extrarenales (además de HCQ y nefroprotección). En aquellos pacientes con clase I y II con proteinuria en rango nefrótico deberá descartarse la presencia de PL. En caso de considerar tratamiento específico renal en estos pacientes, el tratamiento de elección son los GC (prednisona 20 mg/día de inicio, con posterior pauta descendente) asociados a ICN (de elección en caso de coexistencia de PL), MMF o AZA, durante al menos 6-12 meses, con descenso progresivo durante otros 6 meses.

- **Podocitopatía lúpica:** el comportamiento clínico de estos pacientes es similar al de aquellos con síndrome nefrótico ópticamente normal o enfermedad por cambios mínimos (ECM), con una buena respuesta al tratamiento con GC en monoterapia, alcanzando RRC en aproximadamente 4 semanas de tratamiento. En caso de recurrencia tras la reducción de GC o resistencia a ellos, puede considerarse el uso de ICN durante al menos 6-12 meses, con descenso progresivo durante otros 6 meses, o rituximab.

6. Seguimiento

- Se recomienda el seguimiento conjunto multidisciplinar de estos pacientes con un equipo integrado por nefrólogos, especialistas en enfermedades autoinmunes sistémicas (medicina interna, reumatología), anatompatólogos especializados en la histopatología renal y enfermería de práctica avanzada.

- Se valorarán a los pacientes con periodicidad mensual hasta alcanzar RRP durante los 3-4 primeros meses. Posteriormente, las visitas podrán espaciarse progresivamente. Se monitorizará en cada visita de seguimiento el peso, la presión arterial, función renal, albúmina sérica, sedimento de orina, proteinuria (CPC reciente o 24h), hemograma y los factores de complemento (C3, C4, CH50). Los anticuerpos anti-dsDNA se solicitarán cada 3-6 meses. Los AAF se determinarán orientativamente cada año.

- Un objetivo real es alcanzar la RRP máximo a los 3-6 primeros meses y RRC a los 6-12 meses.

- Los pacientes en tratamiento con antimaláricos deberán disponer de una revisión basal oftalmológica, y a partir del quinto año de tratamiento se realizará una revisión anual.

- Se realizará una densitometría basal. Asimismo, se realizará una estimación del riesgo de fractura (FRAX-score ajustado) anual en todos los pacientes con toma de GC. Actualmente no existe consenso acerca de la periodicidad de realización de densitometría en los pacientes con NL, por lo que se seguirán las recomendadas por población general (cada 2-3 años en pacientes de riesgo elevado de fractura: corticoterapia prolongada, post-menopausia, fracturas previas, tabaquismo, bajo peso, etc).

- Se recomienda la repetición de la biopsia renal durante el seguimiento en los siguientes casos: sospecha de cambio histológico o nuevas lesiones como MAT; refractariedad a tratamiento; empeoramiento no explicado de la proteinuria, creatinina o sedimento urinario; sospecha de patología no relacionada con LES e incertidumbre respecto el grado de actividad/cronicidad de las lesiones renales para decidir tratamiento. Recomendamos, además, la realización de una biopsia renal repetida una vez alcanzada la respuesta renal aproximadamente a los 24 meses para guiar el tratamiento subsiguiente, al valorar la respuesta histológica, la persistencia de actividad subclínica y el grado de cronicidad, entre otros.

6.1. Duración del tratamiento

Clase I y II (±PL): en caso de uso de tratamiento IS, considerar una duración de 6-12 meses.

Clase III, IV, V:

- GC: idealmente, y en ausencia de síntomas extrarenales, los pacientes deben alcanzar la dosis de 2.5 – 5 mg/día a los 4-6 meses. Se mantendrá la mínima dosis posible durante 12 meses tras alcanzar RRC, a partir de lo cual se puede valorar su disminución progresiva hasta la suspensión en algunos pacientes.
- MMF/MPA: disminución progresiva a partir de los 18 – 24 meses de tratamiento (siempre que se haya alcanzado RRC) para suspensión a los 3 – 5 años de tratamiento.
- ICN: disminución progresiva a partir de los 12 – 18 meses de tratamiento (siempre que se haya alcanzado RRC) para suspensión a los 18 – 24 meses de tratamiento.
- Belimumab: los estudios clínicos tienen una duración de 2 años, si bien hay experiencia reportada de uso con seguridad de belimumab con series de más de 10 años.
- Rituximab: no existe una pauta recomendada de uso de rituximab en NL a lo largo del tiempo, pero se recomienda reevaluar su uso cada 6 meses en función de las características del paciente y el grado de actividad.

7. Situaciones especiales

7.1. Embarazo

- Las pacientes con NL inactiva pueden planear el embarazo, idealmente con una proteinuria <500mg/día. En caso de que estén bajo tratamiento con MMF, se debe retirar (o sustituir por AZA) y esperar 3-6 meses para descartar recurrencia y valorar la tolerancia.
- En el caso de las pacientes con NL activa, no se recomienda el embarazo hasta un mínimo de 6 meses después de alcanzar la RRC. En caso de embarazo, deberá realizarse seguimiento multidisciplinar conjuntamente con obstetricia, debido al riesgo aumentado de resultados perinatales adversos, especialmente el desarrollo de preeclampsia.
- En caso de deseo de embarazo, las pacientes deberán estar en tratamiento con inmunosupresores compatibles con la gestación desde al menos 3 meses antes. Las opciones terapéuticas en este caso son AZA, tacrolimus, GC, hidroxicloroquina e IgG IV. La seguridad de rituximab y belimumab en embarazo no está establecida, pero no se recomiendan en ficha técnica.
- Los antihipertensivos permitidos en caso de embarazo son alfametildopa, labetalol y nifedipino. Los IECAs/ARA II están contraindicados.
- Se recomienda iniciar aspirina 150mg/d antes de la semana 12 de gestación.
- En caso de brote renal durante la gestación, puede realizarse una biopsia renal con seguridad hasta la semana 20 de gestación.
- En caso de sospecha de preeclampsia versus NL, se valorará la determinación de los factores angiogénicos (ratio ratio sFlt-1/PlGF).

7.2. Nefritis lúpica y microangiopatía trombótica

Los pacientes con NL y microangiopatía trombótica (MAT) se manejarán de acuerdo a la etiología de la MAT (se recomienda lectura de protocolo del Servicio de Nefrología del Hospital Clínic específico de MAT). Así, se realizará el diagnóstico diferencial entre las causas más frecuentes de MAT en estos pacientes [SAF, púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) asociada a LES, síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa), MAT

asociada a disregulación de la vía alternativa del complemento]. En este capítulo se hará mención solamente a MAT secundaria a SAF.

7.2.1. Nefropatía asociada al SAF

- El SAF se define como la presencia de trombosis (arteriales, venosas y/o de pequeño vaso) y/o complicaciones obstétricas (abortos, muertes fetales y/o prematuridad debida a insuficiencia placentaria), junto con positividad mantenida de AAF: AL, AAC y aB2GPI. Alrededor de un 30-40% de los pacientes con LES tienen AAF circulantes.

- La afectación renal del SAF puede ser diversa, con trombosis de las arterias o venas renales, estenosis de las arterias renales con hipertensión renovascular, además de un tipo específico de nefropatía asociada al SAF consistente en la presencia de lesiones trombóticas glomerulares, arteriolares o interlobulares, distintas de la afectación de grandes vasos. En las formas agudas se observa trombosis a nivel de arteriolas y capilares glomerulares del tipo microangiopatía trombótica, y en la forma crónica podemos encontrar lesiones con engrosamiento y fibrosis de la íntima, esclerosis y atrofia capsular.

- Si bien no existe evidencia sólida en los beneficios de la anticoagulación en los pacientes con nefropatía asociada a SAF, se recomienda la administración de fármacos anti-vitamina K (acenocumarol o warfarina) en estos pacientes con un objetivo INR 2-3.

- En caso de nefropatía asociada a SAF en paciente con SAF catastrófico, además del tratamiento con anticoagulación y GC, se debe valorar la asociación de los recambios plasmáticos, inmunoglobulinas endovenosas y en casos refractarios rituximab o eculizumab.

7.3. Nefropatía lúpica resistente a tratamiento

Se define como aquella que no muestra respuesta a los 3-6 meses de tratamiento (o 4 semanas si existe insuficiencia renal aguda o glomerulonefritis rápidamente progresiva).

Siempre se deberá verificar una adecuada adherencia al tratamiento y asegurar una correcta dosificación farmacológica. Si se sospecha un cambio de clase histológica, nuevos diagnósticos (p. e. MAT asociada a SAF) o dudas sobre una posible progresión de lesiones crónicas se considerará la realización de una nueva biopsia renal.

En cuanto al tratamiento, los pacientes que recibieron una pauta de tratamiento basada en análogos de MMF se cambiarán a una pauta basada en CFM, y viceversa. También puede considerarse la prolongación del tratamiento con CFM (hasta 9 bolus). En caso de NL resistente a tratamientos de eficacia contrastada, se recomienda el uso de tratamientos alternativos como anti-CD20 [rituximab, obinutuzumab u ocrelizumab (usos compasivos)], IgG ev, terapias combinadas, o el uso compasivo de fármacos dirigidos contra células plasmáticas (bortezomib, daratumumab) o, en casos excepcionales, terapia de células CAR-T.

7.4. Recidiva de nefropatía lúpica

- Alrededor del 10-50% de los pacientes con NL presentan recidivas. Las recidivas de NL siempre se darán en pacientes con respuesta al menos parcial del episodio previo de NL. Se caracterizan por la aparición o aumento de proteinuria, cambios en el sedimento urinario o empeoramiento de la función renal. Estas se tratan con la misma pauta inicial, si esta fue efectiva.

- Se recomienda no superar una dosis total acumulada de 10gr de CFM.

- Se considerará tratamiento *add-on* con belimumab en aquellos pacientes con lesiones proliferativas en la biopsia renal.

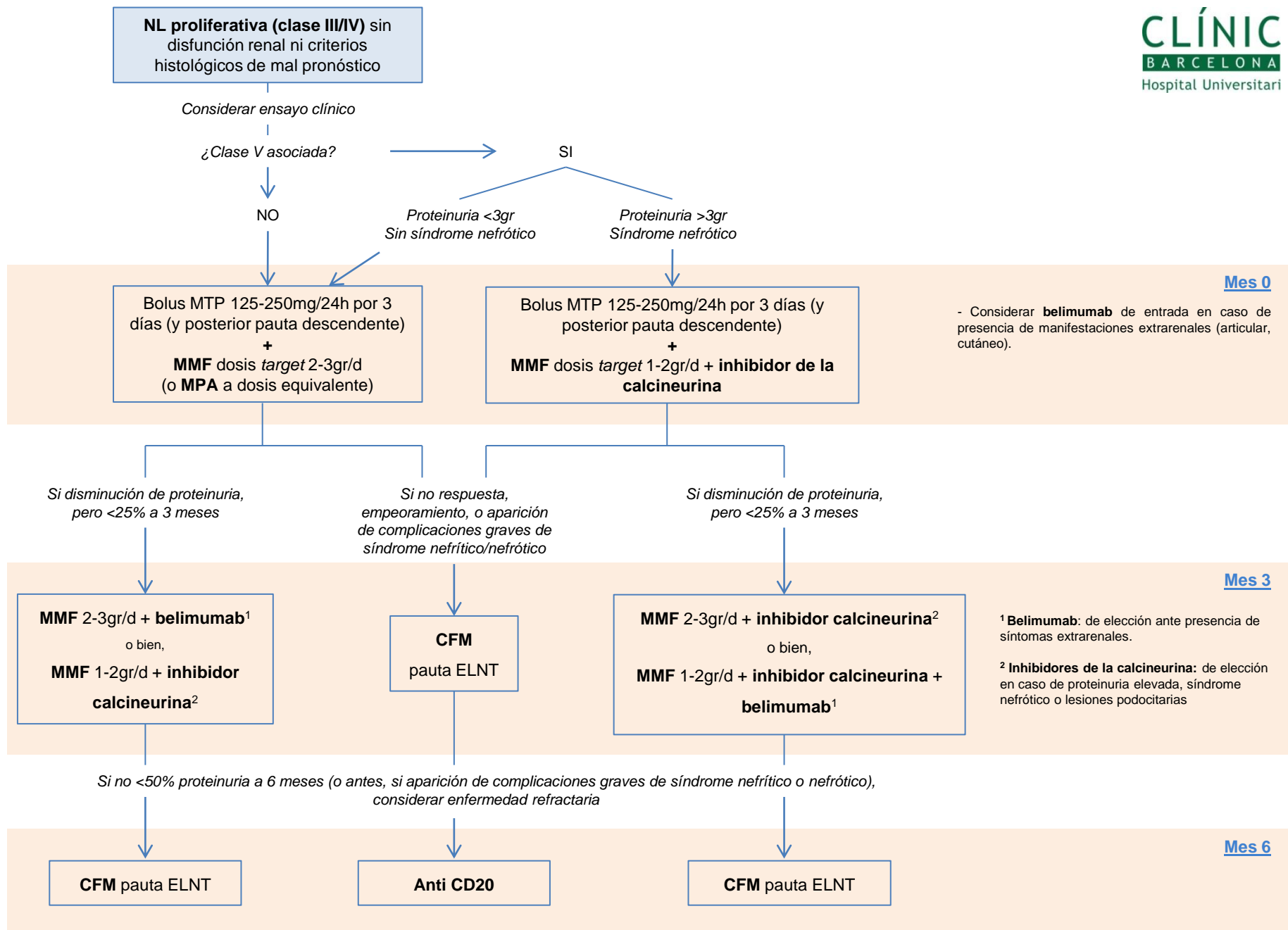
- Se recomienda extender la duración del tratamiento o un descenso más gradual antes de su retirada, o en caso de múltiples recaídas, mantener indefinidamente dosis bajas de inmunosupresores.

7.5. Nefropatía lúpica y enfermedad renal crónica avanzada

- Puede utilizarse indistintamente cualquier modalidad de terapia renal sustitutiva en los pacientes con LES, siendo de elección el trasplante renal.
- La inmunosupresión en los pacientes con ERC estadio 5 en diálisis irá guiada por los síntomas extrarenales.
- Para realizar trasplante renal se recomienda al menos 6-12 meses de inactividad clínica (e, idealmente, serológica).
- Se recomienda monitorizar los niveles de AAF durante el estudio pre-trasplante dado el mayor riesgo de complicaciones vasculares si estos están presentes.

8. Bibliografía

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.



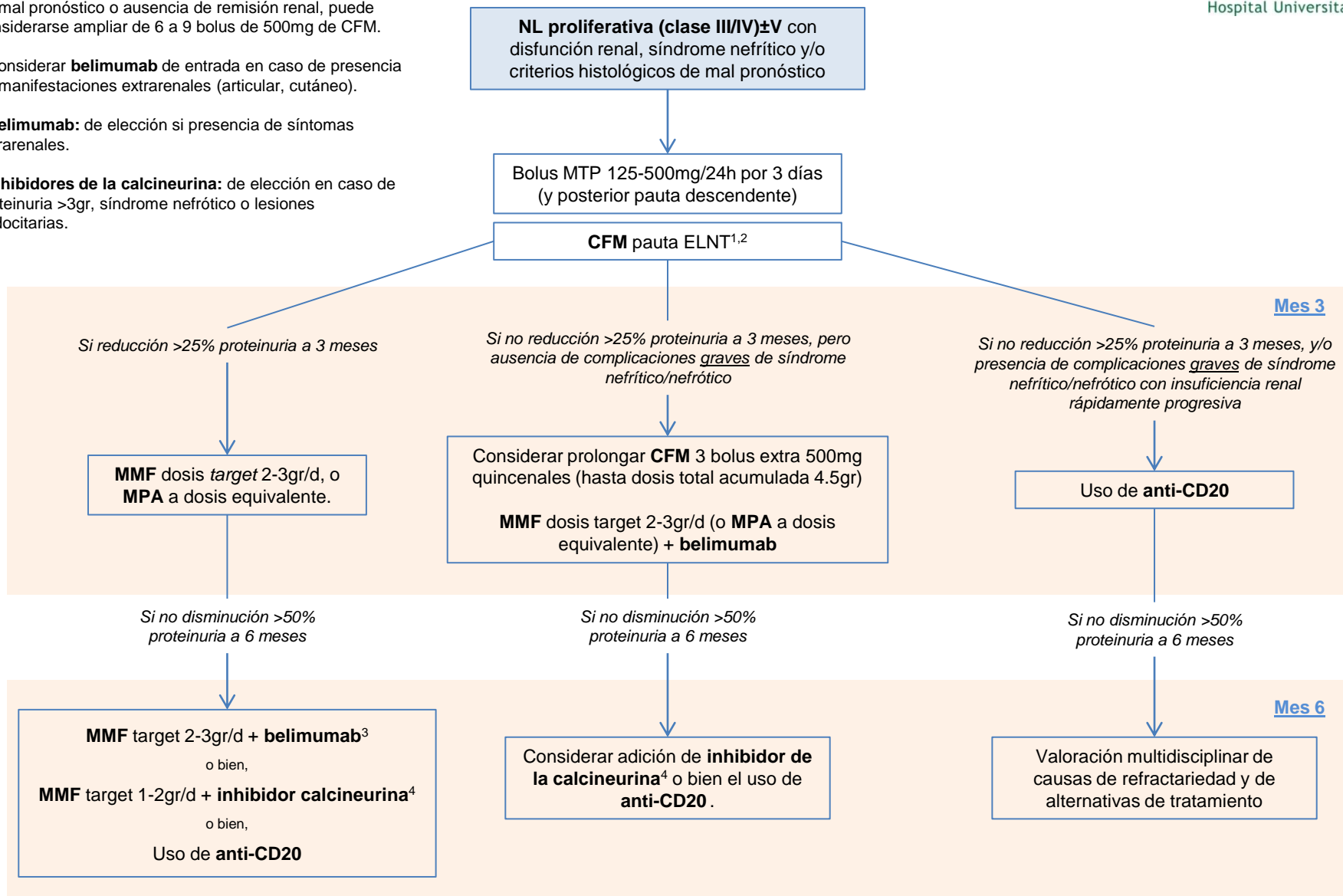
Algoritmo 1. Tratamiento de la NL proliferativa sin criterios de mal pronóstico

¹ Considerar asociar 125mg MTP en la administración en cada bolus de CFM. En casos seleccionados con criterios de mal pronóstico o ausencia de remisión renal, puede considerarse ampliar de 6 a 9 bolus de 500mg de CFM.

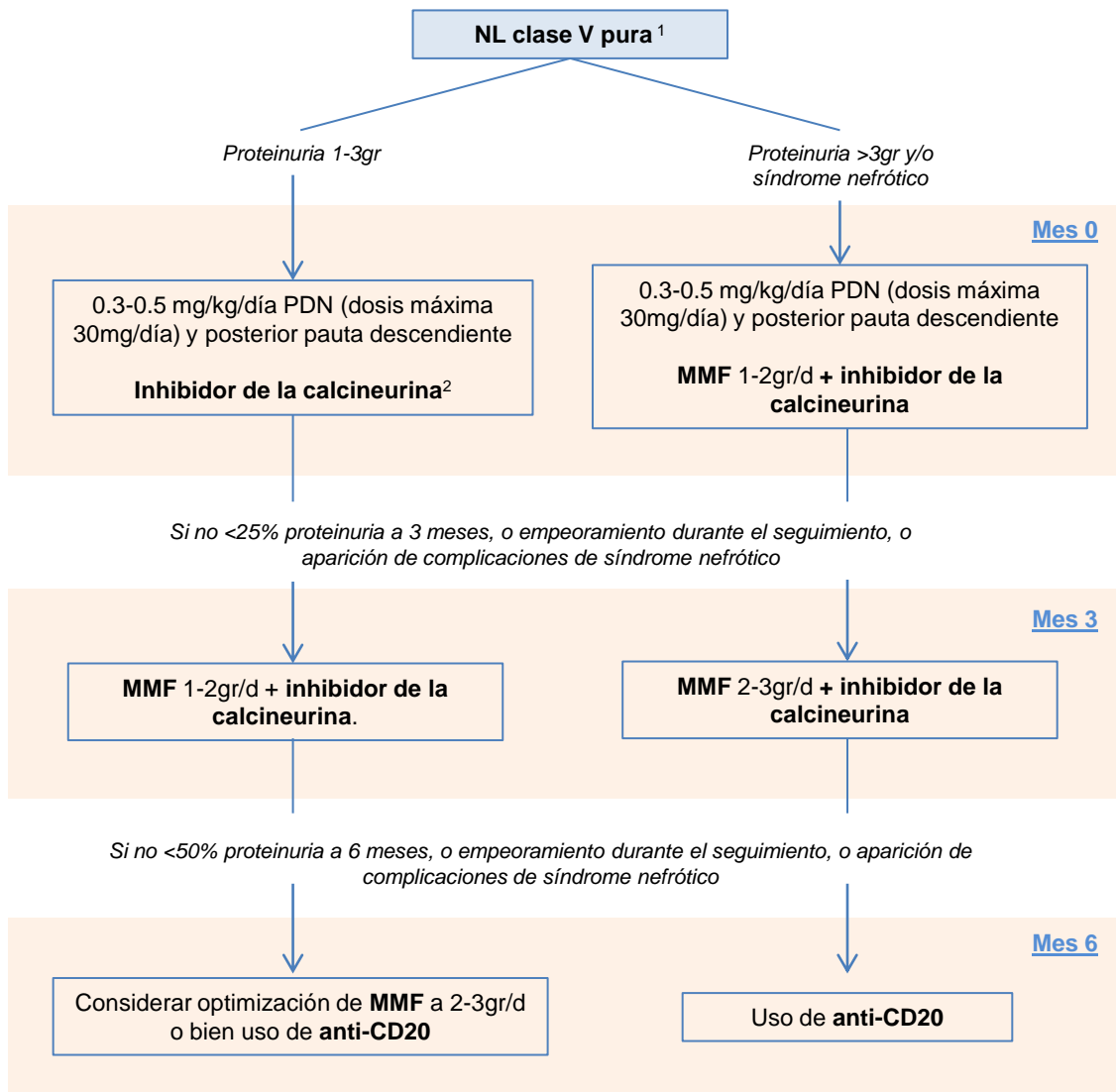
² Considerar **belimumab** de entrada en caso de presencia de manifestaciones extrarenales (articular, cutáneo).

³ **Belimumab**: de elección si presencia de síntomas extrarenales.

⁴ **Inhibidores de la calcineurina**: de elección en caso de proteinuria >3gr, síndrome nefrítico o lesiones podocitarias.



Algoritmo 2. Tratamiento de la NL proliferativa con criterios de mal pronóstico



¹ En caso de proteinuria <1gr, la IS irá determinada por la sintomatología extrarenal.

² En pacientes con sintomatología extrarenal asociada, se utilizará terapia combinada de entrada con un inhibidor de la calcineurina junto a MMF (dosis *target* 1-2gr/d), o equivalente de MPA, o incluso si el grado de proteinuria es bajo puede utilizarse MMF en monoterapia (dosis *target* 2-3gr/d).