

GOBIERNO FEDERAL



SALUD

Guía de Práctica Clínica

SEDENA

SEMAR

Diagnóstico y Tratamiento de la
Nefropatía lúpica en pacientes
mayores de 18 años de edad

Evidencias y Recomendaciones

Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-173-09

CONSEJO DE
SALUBRIDAD GENERAL



DIF
SISTEMA NACIONAL
PARA EL DESARROLLO
INTEGRAL DE LA FAMILIA



Vivir Mejor

Durango 289- 1A Colonia Roma
Av. Paseo de la Reforma No. 450 piso 13, Colonia Juárez,
Delegación Cuauhtémoc, 06600 México, DF.
[Página Web: www.cenetec.salud.gob.mx](http://www.cenetec.salud.gob.mx)
Publicado por CENETEC
© Copyright CENETEC

Editor General
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud

Esta Guía de Práctica Clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores han hecho un esfuerzo por asegurarse que la información aquí contenida sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta Guía, que incluye evidencias y recomendaciones y declaran que no tienen conflicto de intereses.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las variaciones de las recomendaciones aquí establecidas al ser aplicadas en la práctica, deberán basarse en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y las preferencias de cada paciente en particular; los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada institución o área de práctica

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud

Deberá ser citado como: Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento de la Nefropatía lúpica en pacientes mayores de 18 años de edad, México: Secretaría de Salud; 2009.

Esta Guía puede ser descargada de Internet en:
<http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html>

ISBN en trámite

M32.1 Lupus Eitematoso Sistémico con Compromiso de Órganos o Sistemas

Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de la Nefropatía lúpica en pacientes mayores de 18 años de edad

Autores:

Dr. Antonio Barrera Cruz	Medicina Interna/Reumatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Coordinador de Programas Médicos CUMAE, México DF
Dra. Rosa Elena Prieto Parra	Reumatología		Médico de Base UMAE HE CMNO Guadalajara Jalisco
Dra. Juana Lorena Sánchez Barbosa	Nefrología		Médico de Base UMAE Hospital de Pediatría C.M.N. Siglo XXI México DF
Dra. Patricia Yañez Sánchez	Reumatología		Médico de Base UMAE Hospital de Pediatría Siglo XXI México DF
Validación Interna			
Dr. Miguel Ángel Saavedra Salinas	Reumatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	UMAE HE CMN "La Raza" México DF
Dra. Olga Lidia Vera Lastra	Medicina Interna/Reumatología		UMAE HE CMN "La Raza" México DF
Validación Externa			

ÍNDICE:

1. Clasificación.....	5
3. Aspectos Generales.....	7
3.1 Antecedentes	7
3.2 Justificación	7
3.3 Propósito	8
3.4 Objetivo de esta Guía	8
3.5 Definición	9
4. Evidencias y Recomendaciones	10
4.1 Diagnóstico.....	11
4.1.1 Importancia de una Evaluación Clínica Integral y Oportuna	11
4.1.1.1 Aspectos Clínicos y de Laboratorio.....	11
4.2 Factores de riesgo y pronóstico determinantes de desenlace renal, actividad de la enfermedad y sobrevida del paciente con nefritis lúpica.....	16
4.2.1 Hallazgos clínicos, bioquímicos, inmunológicos e histopatológicos	16
4.3 Clasificación y Diagnóstico Histopatológico	22
4.3.1 Utilidad e Interpretación de la Biopsia Renal (Ver Anexo 3)	22
4.4 Tratamiento.....	27
4.4.1 Tratamiento Farmacológico (Ver Anexo 4)	27
4.4.2 Tratamiento Farmacológico Complementario	42
4.4.3 Recurrencia de nefritis lúpica en el paciente postransplantado y factores que afectan el desenlace del riñón transplantado	43
4.5 Criterios de referencia y Contrarreferencia	46
4.5.1 Criterios Técnico Médicos de Referencia.....	46
4.5.1.1 Referencia al Segundo Nivel de Atención	46
4.5.1.2 Referencia al Tercer Nivel de Atención.....	46
4.5.2 Criterios Técnico Médicos de Contrarreferencia.....	46
4.5.2.1 Contrarreferencia al Segundo Nivel de Atención.....	46
4.5.2.2 Contrarreferencia al Primer Nivel de Atención	46
4.6 Tiempo estimado de Recuperación y días de Incapacidad	47
Algoritmo	48
5. Definiciones Operativas.....	49
6. Anexos	51
6.1 Protocolo de Búsqueda.....	51
6.2 Sistemas de clasificación de la evidencia y fuerza de la Recomendación	52
6.3 Clasificación o escalas de la Enfermedad.....	55
6.4 Medicamentos.....	59
7. Bibliografía.....	67
8. Agradecimientos	72
9. Comité Académico.....	73
10. Directorio	74
11. Comité Nacional Guías de Práctica Clínica.....	75

1. CLASIFICACIÓN

Registro : IMSS -173-09	
PROFESIONALES DE LA SALUD	Medico Internista, Reumatólogo, Nefrólogo
CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD	M32.1 Lupus eitematoso sistémico con compromiso de órganos o sistemas
CATEGORÍA DE GPC	Segundo y Tercer Nivel de Atención Diagnóstico Tratamiento
USUARIOS POTENCIALES	Médico Residente de la especialidad de Medicina Interna y Reumatología Médico Internista, Reumatólogo, Nefrólogo, Patólogo y Lic. en Nutrición
TIPO DE ORGANIZACIÓN DESARROLLADORA	Instituto Mexicano del Seguro Social, UMAE Pediatría CMN Siglo XXI, UMAE HE CMNO Guadalajara Jalisco, Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad
POBLACIÓN BLANCO	Mujeres y hombres > 18 años. No se abordan aspectos de la mujer embarazada con nefropatía lúpica
FUENTE DE FINANCIAMIENTO/PATROCINADOR	Instituto Mexicano del Seguro Social
INTERVENCIONES Y ACTIVIDADES CONSIDERADAS	Diagnóstico y Clasificación Identificar factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia renal crónica Utilidad de la Biopsia renal Fármacos: esteroide oral, metilprednisolona, ciclofosfamida parenteral, micofenolato, azatioprina, ciclosporina, leflunomide, rituximab
IMPACTO ESPERADO EN SALUD	Diagnóstico y Tratamiento temprano Seguimiento y referencia oportuna Limitación del riesgo de insuficiencia renal crónica Mejora en la calidad de vida Disminución de la morbi-mortalidad por nefritis lúpica
METODOLOGÍA	Definir el enfoque de la GPC Elaboración de preguntas clínicas Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia Protocolo sistematizado de búsqueda Revisión sistemática de la literatura Búsquedas de bases de datos electrónicas Búsquedas de guías en centros elaboradores o compiladores Búsqueda manual de la literatura Número de Fuentes documentales revisadas: 116 Guías seleccionadas: Ninguna con metodología de medicina basada en evidencia del período 1998-2009 Revisiones sistemáticas y metaanálisis 4 Ensayos controlados aleatorizados 28 Cohorte, casos y controles y transversales 50 Revisiones narrativas 22 Reporte de casos y editoriales 12 Validación del protocolo de búsqueda por la División de Excelencia Clínica de la Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad del Instituto Mexicano del Seguro Social- Construcción de la guía para su validación Responder a preguntas clínicas por adopción de guías Análisis de evidencias y recomendaciones de las guías adoptadas en el contexto nacional Responder a preguntas clínicas por revisión sistemática de la literatura y gradación de evidencia y recomendaciones Emisión de evidencias y recomendaciones * Ver Anexo 1
MÉTODO DE VALIDACIÓN	Validación del protocolo de búsqueda Método de Validación de la GPC: Validación por pares clínicos Validación Interna: Instituto Mexicano del Seguro Social/Delegación o UMAE/Unidad Médica Prueba de Campo: Instituto Mexicano del Seguro Social/Delegación o UMAE/Unidad Médica Revisión externa : Academia
CONFLICTO DE INTERES	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés en relación a la información, objetivos y propósitos de la presente Guía de Práctica Clínica
REGISTRO Y ACTUALIZACIÓN	REGISTRO IMSS-173-09 FECHA DE ACTUALIZACIÓN <i>a partir del registro 2 años</i>

Para mayor información sobre los aspectos metodológicos empleados en la construcción de esta guía, puede contactar al CENETEC a través del portal: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/>.

2. PREGUNTAS A RESPONDER POR ESTA GUÍA

En el paciente adulto con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico

1. ¿Cuáles son los datos clínicos y de laboratorio que permiten establecer el diagnóstico de nefropatía lúpica?
2. ¿Cuáles son los factores de riesgo y los factores pronóstico determinantes del desenlace renal y sobrevida en el paciente con nefropatía lúpica?
3. ¿Cuál es la utilidad de realizar biopsia renal en el paciente con evidencia clínica y de laboratorio de afección renal?
4. ¿Cuáles son los sistemas de clasificación de mayor utilidad en la evaluación histopatológica de una biopsia renal en el paciente con nefropatía lúpica?
5. ¿Cuáles son los tratamientos farmacológicos que han demostrado mayor eficacia y seguridad para inducir remisión en el paciente adulto con nefropatía lúpica?
6. ¿Cuáles son los tratamientos farmacológicos que han demostrado mayor eficacia y seguridad para mantener la remisión de la nefropatía lúpica?
7. ¿Cuál es la opción terapéutica en el tratamiento del paciente con nefropatía lúpica refractaria a tratamiento convencional?
8. En el paciente postransplantado ¿Cuál es el riesgo de recaída/reactivación de la enfermedad?

3. ASPECTOS GENERALES

3.1 ANTECEDENTES

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad reumática, crónica, autoinmune y multisistémica, caracterizada por la producción de anticuerpos contra diversos antígenos propios del individuo. Su etiología es desconocida; se han involucrado en su patogenia la participación de factores inmunológicos, genéticos, ambientales y hormonales. La expresión de la enfermedad es pleomórfica, con múltiples manifestaciones clínicas y bioquímicas; cursa con exacerbaciones y remisiones parciales, provocando daño acumulado en órganos específicos. (Shur PH, 1993). Afecta predominantemente a mujeres jóvenes en edad fértil, con una relación mujer:hombre de 9:1 y se conoce cierta predisposición en algunos grupos étnicos, principalmente Afroamericanos y Afro-caribeños (Boumpas DT, 1995; Boumpas DT, 2001, Korbet SM, 2007)

Tiene una distribución mundial, en Estados Unidos de América su prevalencia es de 15 a 50/100,000 habitantes; mientras que en otras partes del mundo varía de 12 a 39/100,000 habitantes. Con relación a su incidencia esta varía entre 1.8 a 7.6/100,000 habitantes (Jonsson H, 1990). En México, no se cuenta con estudios de prevalencia de las diferentes enfermedades crónicas que padece la población, sin embargo, haciendo un cálculo en relación a la prevalencia reportada a nivel mundial y con base en nuestra población total y distribución por sexo, se podría estimar una prevalencia de LES entre 116,980 a 389,933 enfermos en toda la república.

3.2 JUSTIFICACIÓN

Estudios prospectivos y retrospectivos, han documentado asociación entre diversas manifestaciones clínicas y un pobre desenlace en la evolución de pacientes con LES. La nefritis lúpica y sus complicaciones constituyen la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con lupus eritematoso sistémico (Ginzler EM, 1982, Cervera R, 1999), de hecho la afección renal constituye un predictor de pobre pronóstico de la enfermedad (Abu-Shakra M, 1995; Alarcón GS, 2001; Cervera R, 2003; Manger K, 2002). Hasta el 60% de los pacientes con LES desarrollan afección renal, usualmente dentro de los primeros 5 años de presentación de la enfermedad y de estos pacientes, el 10-20% desarrollan enfermedad renal terminal (Boumpas DT, 1995; Fiehn C, 2003; Houssiau FA, 2004; Faurschou M, 2006).

De acuerdo a datos de la Organización Mundial de la Salud, en los años 70 la sobrevida a 5 años de los pacientes con LES y afección renal, era aproximadamente del 50%; al inicio y a finales de la década de los 90', era alrededor del 82% y 88%, respectivamente (Ginzler EM, 1982; Ginzler EM, 1988; Pistiner M, 1991; Boumpas DT, 1998). En las últimas décadas, el promedio de sobrevida de los pacientes con LES, es del 95-100% a 5 años y cerca del 90% a 10 años (Bernatsky S, 2006). Esta importante mejoría en la tasa de morbi-mortalidad de los pacientes con LES y afección renal, se relaciona con un diagnóstico temprano, la identificación de factores clínicos, bioquímicos, inmunológicos e histopatológicos predictores de desenlace renal y a la introducción de intervenciones terapéuticas más eficaces y seguras (Flanc RS, 2004; Bansal VK, 1997; Chan TM, 2005)

3.3 PROPÓSITO

Con base en la prevalencia de esta enfermedad reumática, el impacto de la afección renal en la morbilidad y mortalidad de los pacientes con LES y a la amplia variabilidad en la práctica clínica sobre el tratamiento instituido en el segundo y tercer nivel de atención, en el presente documento, el usuario identificará evidencias y recomendaciones construidas con la mejor evidencia científica disponible sobre las intervenciones diagnósticas y terapéuticas que han demostrado mayor eficacia, seguridad y efectividad en la atención del paciente con glomerulonefritis lúpica, que contribuyan a preservar la estructura y función renal, lograr la remisión precoz, evitar y/o limitar la cronicidad y el desarrollo de exacerbaciones durante la evolución de la enfermedad. Estas intervenciones tienen la finalidad de mejorar la calidad de la atención, disminuir la morbi-mortalidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes con nefropatía lúpica.

3.4 OBJETIVO DE ESTA GUÍA

La Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y tratamiento de la nefropatía lúpica en pacientes mayores de 18 años forma parte de las Guías que integrarán el **Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica**, el cual se instrumentará a través del Programa de Acción **Específico de Guías de Práctica Clínica**, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el **Programa Sectorial de Salud 2007-2012**.

La finalidad de este Catálogo, es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del segundo y tercer nivel de atención, las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales sobre:

1. Asistir al médico de segundo y tercer nivel de atención en la toma de decisiones sobre el diagnóstico y tratamiento oportuno del paciente adulto con nefropatía lúpica
2. Identificar los factores de riesgo y factores pronóstico que se asocian con el desarrollo de insuficiencia renal terminal y sobrevida del paciente
3. Identificar los principales sistemas de clasificación para evaluar los hallazgos histopatológicos de la biopsia renal
4. Solicitar de forma eficiente los estudios de laboratorio para el diagnóstico de nefropatía lúpica
5. Seleccionar las intervenciones terapéuticas que han demostrado mayor eficacia y seguridad en la atención del paciente con nefritis lúpica activa
6. Establecer los criterios de referencia y contrarreferencia en el paciente con nefropatía lúpica entre el segundo y tercer nivel de atención

Lo que favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, contribuyendo de esta manera al bienestar de las personas y de las comunidades, que constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

3.5 DEFINICIÓN

La nefritis lúpica (NL) constituye una de las principales manifestaciones clínicas del paciente con lupus eritematoso sistémico (LES) y representa un predictor de pobre pronóstico que influye en la morbilidad y mortalidad de manera directa e indirecta a través de las complicaciones derivadas del manejo inmunosupresor. Aproximadamente dos tercios de los pacientes tienen compromiso renal en algún momento de su enfermedad. La prevalencia en el momento del diagnóstico de LES es del 16% y alcanza una prevalencia del 60%, usualmente dentro de los primeros 5 años de presentación de la enfermedad. La presentación clínica es variable y se manifiesta desde una proteinuria leve asintomática hasta una glomerulonefritis rápidamente progresiva, con insuficiencia renal. Es importante destacar que la mayoría de los pacientes con nefropatía lúpica tienen evidencia histológica de daño renal, aunque muchos de ellos no presentan hallazgos clínicos sugestivos de compromiso renal (nefritis silente).

Los criterios para determinar nefritis lúpica con una sensibilidad > 95%, incluyen (Wallace DJ, 1982):

Al menos uno de los siguientes debe estar presente:

1. Biopsia renal que demuestre glomerulonefritis mesangial clase IIb, proliferativa focal, proliferativa difusa o membranosa.
2. Disminución del 30% en la depuración de creatinina en un período de un año en un paciente con lupus activo.
3. Proteinuria > 1 gramo en orina de 24 horas.

De igual manera, al menos tres de los siguientes criterios, durante un período de seguimiento de 12 meses, permiten hacer un diagnóstico de nefritis lúpica:

1. Albúmina sérica < 3 g/dl.
2. Proteinuria sostenida de 2+ a 4+.
3. Cuerpos ovals grasos o cilindros granulosos, hialinos o eritrocitarios en orina.
4. Hematuria persistente (> cinco eritrocitos por campo de alto poder en orina).

Por cada uno de los criterios mencionado se deben excluir otras causas.

Con base en los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR), la enfermedad renal se establece si hay proteinuria persistente (>0,5g/d o >3+) o cilindros celulares de cualquier tipo. (Hochberg MC, 1997)

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

La presentación de la evidencia y recomendaciones en la presente guía corresponde a la información obtenida de GPC internacionales, las cuales fueron usadas como punto de referencia. La evidencia y las recomendaciones expresadas en las guías seleccionadas, corresponde a la información disponible organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron. Las evidencias en cualquier escala son clasificadas de forma numérica y las recomendaciones con letras, ambas, en orden decreciente de acuerdo a su fortaleza.

Las evidencias y recomendaciones provenientes de las GPC utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una de las GPC. En la columna correspondiente al nivel de evidencia y recomendación el número y/o letra representan la calidad y fuerza de la recomendación, las siglas que identifican la GPC o el nombre del primer autor y el año de publicación se refieren a la cita bibliográfica de donde se obtuvo la información como en el ejemplo siguiente:

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E. La valoración del riesgo para el desarrollo de UPP, a través de la escala de Braden tiene una capacidad predictiva superior al juicio clínico del personal de salud	2++ (GIB, 2007)

En el caso de no contar con GPC como documento de referencia, las evidencias y recomendaciones fueron elaboradas a través del análisis de la información obtenida de revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y estudios observacionales. La escala utilizada para la gradación de la evidencia y recomendaciones de estos estudios fue la escala Shekelle modificada.

Cuando la evidencia y recomendación fueron gradadas por el grupo elaborador, se colocó en corchetes la escala utilizada después del número o letra del nivel de evidencia y recomendación, y posteriormente el nombre del primer autor y el año como a continuación:

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E. El zanamivir disminuyó la incidencia de las complicaciones en 30% y el uso general de antibióticos en 20% en niños con influenza confirmada	1a [E: Shekelle] Matheson, 2007

Los sistemas para clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones se describen en el Anexo 6.2.

Tabla de referencia de símbolos empleados en esta guía

	EVIDENCIA
	RECOMENDACIÓN
	BUENA PRÁCTICA

4.1 DIAGNÓSTICO

4.1.1 IMPORTANCIA DE UNA EVALUACIÓN CLÍNICA INTEGRAL Y OPORTUNA

4.1.1.1 ASPECTOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
 <p>La nefritis lúpica y sus complicaciones constituyen la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES)</p>	<p>IIIb [E: Shekelle] Ginzler EM, 1982</p>
 <p>La tasa de mortalidad es mayor en pacientes con LES que tienen afección renal en comparación con aquellos pacientes sin afección renal</p>	<p>IIV [E: Shekelle] Cervera R, 2006</p>
 <p>La evaluación de un paciente con LES y afección renal requiere de la participación coordinada de un equipo multidisciplinario conformado por reumatólogo, médico internista, nefrólogo, psicólogo y patólogo, quienes deben participar de forma activa en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento a corto, mediano y largo plazo del paciente con afección renal</p>	<p>IIV [E: Shekelle] Masood S, 2009</p>

E

Los objetivos del cuidado y atención del paciente con nefritis lúpica incluyen: lograr remisión completa de la enfermedad, mantener la función renal, reducir la incidencia de exacerbaciones de la enfermedad, controlar proteinuria y factores de riesgo cardiovascular, evaluar y maximizar la adherencia terapéutica, realizar farmacovigilancia de los medicamentos administrados y evaluar el riesgo de infecciones

IV
[E: Shekelle]
Masood S, 2009

E

En un estudio prospectivo con seguimiento de 10 años se documentó que la principal causa de muerte en pacientes con nefritis lúpica incluyen complicaciones vasculares (principalmente cardio y cerebro vasculares)

IIb
[E: Shekelle]
Font J, 2001

R

En la evaluación del paciente con afección renal se recomienda investigar de forma intencionada la presencia de dislipidemia, hipertensión arterial sistémica, los cuales son factores de riesgo tradicional de aterosclerosis y enfermedad arterial coronaria

B
[E: Shekelle]
Font J, 2001

✓/R

Debido al incremento en la incidencia de complicaciones vasculares en pacientes con nefritis lúpica, se deben modificar el estilo de vida: realizar ejercicio, mantener un peso ideal, evitar el tabaquismo, mantener una presión arterial > 125/75 mmHg, tratar la dislipidemia y procurar reducir el empleo crónico de esteroides

Buena Práctica

E

Los pacientes con afección renal pueden presentar de forma insidiosa hematuria asintomática y proteinuria. En algunos estudios se han reportado datos clínicos y/o analíticos de insuficiencia renal aguda, síndrome nefrótico o glomerulonefritis rápidamente progresiva

IV
[E: Shekelle]
Austin HA, 1998

E

Dentro de las características clínicas de pacientes con nefritis lúpica se han reportando los siguientes datos y frecuencias: proteinuria (100%), síndrome nefrótico (45-65%), cilindros granulares (30%), cilindros eritrocitarios (10%), hematuria microscópica (80%), hematuria macroscópica (1 a 2%), función renal disminuida (40 a 80%), falla renal aguda (1 a 2%) e hipertensión arterial sistémica (15 a 50%)

IV
[E: Shekelle]
Cameron JS, 1999

R

La detección temprana de afección renal en pacientes con LES requiere de una vigilancia estrecha e intencionada para identificar alteraciones del flujo y sedimento urinario, edema periférico, proteinuria, hematuria microscópica e hipertensión arterial sistémica

D
[E: Shekelle]
Austin HA, 1998

R

En el estudio de pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de afección renal, se debe solicitar muestra urinaria matutina. Es importante considerar que los cilindros urinarios tienden a desintegrarse ante un pH urinario alcalino y los eritrocitos tienden a lisarse si se mantienen en una muestra urinaria hipotónica

D
[E: Shekelle]
Austin HA, 1998

R

La adecuada interpretación de un examen general de orina, requiere de dos aspectos básicos: 1) análisis inmediato de la muestra (dentro de los primeros 30 minutos), que limite el sobrecrecimiento bacteriano y, 2) evitar la refrigeración de las muestras, debido a que se puede inducir precipitación de cristales

D
[E: Shekelle]
Austin HA, 1998

R

Es importante realizar un estudio microscópico detallado del sedimento urinario debido a que puede proporcionar información trascendente acerca del tipo y severidad de la afección renal

D
[E: Shekelle]
Austin HA, 1998

E

La hematuria o piuria estéril por sí solas pueden traducir daño renal glomerular temprano y si se añade proteinuria se incrementa el valor predictivo para el desarrollo de la glomerulonefritis lúpica

III
[E: Shekelle]
Rahman P, 2001

E

La identificación de hematuria microscópica puede ser un indicio de una patología significativa, incluyendo infección, neoplasia u otra forma de daño renal

3
Diagnosis and management of chronic kidney disease
SIGN, 2008

E

La morfología de los eritrocitos urinarios ayuda a distinguir trastornos del tracto urinario superior e inferior. Los eritrocitos dismórficos indican inflamación glomerular o enfermedad tubulointersticial, mientras que los eritrocitos isomórficos pueden sugerir sangrado del tracto inferior, el cual puede ser debido a infección, litiasis o tumor

IV
[E: Shekelle]
Balow JE, 2005

R

La identificación de eritrocitos dismórficos urinarios, cilindros granulosos y proteinuria son hallazgos que proporcionan evidencia de inflamación glomerular activa o tubulointersticial

D
[E: Shekelle]
Austin HA, 1998

E

Se ha documentado que conforme incrementa el nivel de proteinuria mayor es el grado de afección histopatológica en el paciente con nefritis lúpica

III
[E: Shekelle]
Miranda JM, 2004

E

La proteinuria se ha asociado con enfermedad renal y cardiovascular, su detección e incremento tiene valor diagnóstico y pronóstico en la detección inicial y confirmación de enfermedad renal

2++
Diagnosis and management of chronic kidney disease
SIGN, 2008

R

La proteinuria es un hallazgo que indica presencia de enfermedad glomerular lúpica y no necesariamente severidad. En general, la proteinuria en rangos nefróticos ≥ 3.5 gramos/día refleja afección difusa de la pared capilar glomerular y se observa en pacientes con glomerulonefritis proliferativa difusa o membranosa

D
[E: Shekelle]
Austin HA, 1998

E

La determinación de creatinina sérica, es un indicador práctico para identificar anomalías en la tasa de filtración glomerular; sin embargo, es poco sensible, su nivel sérico se modifica en función de la masa muscular, edad y tasa de filtración glomerular

3
Diagnosis and management of chronic kidney disease
SIGN, 2008

E

La medición de la capacidad depuradora del riñón se puede realizar mediante diversos procedimientos que tienen varios grados de complejidad y certeza, tales como: aclaramiento de inulina, de ácido paraaminohipúrico, de urea, de iodotalamato, de creatinina con administración simultánea de cimetidina y de isótopos radiactivos (^{51}Cr - EDTA, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - DTPA, ^{131}I - OIH - ^{131}I - orto - yodo - hipurato-, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - mercaptoacetil-triglicina). Estas pruebas tienen una exactitud más consistente para evaluar la tasa de filtración glomerular en comparación a la sola determinación de creatinina sérica

2+/3
Diagnosis and management of chronic kidney disease
SIGN, 2008

E

Una tasa de filtración glomerular estimada menor de 60 ml/ min /1.73m² se asocia con incremento en el riesgo de deterioro de la función renal, progresión a falla renal y muerte prematura por enfermedad cardiovascular

Z+
Diagnosis and management of chronic kidney disease
SIGN, 2008

R

La depuración de creatinina en orina de 24 horas es un indicador imperfecto de la verdadera tasa de filtración glomerular (el estándar de oro es la depuración de inulina), sin embargo permite orientar en la determinación de la tasa de filtración glomerular

D
[E: Shekelle]
Shemesh O, 1985

R

La fórmula de Cockcroft y Gault permite determinar de forma práctica la depuración de creatinina, su fórmula es:

Depuración de creatinina (DCr) =
140 – edad (años) x peso (kg) entre
72 x creatinina sérica (Crs) x 0.85 (mujeres)

C
Diagnosis and management of chronic kidney disease
SIGN, 2008

En la evaluación de la tasa de filtración glomerular se debe preferir el uso de fórmulas de predicción en lugar de creatinina sérica. Esta fórmula se modifica en función de la edad, índice de masa muscular, método empleado en la determinación de creatinina sérica y el sexo

✓/R

La depuración de creatinina es un auxiliar en la evaluación del filtrado glomerular; sin embargo, se recomienda considerar los factores que afectan la concentración sérica de creatinina. Cuando se requiere de medir con precisión el filtrado glomerular, una alternativa es realizar un gamagrama con DTPA

Buena Práctica

R

Se recomienda que durante el estudio y exploración física del paciente con afección renal se investigue la presencia de edema, hipertensión arterial sistémica, incremento del nitrógeno ureico y creatinina sérica, incremento de proteinuria en orina de 24 horas y disminución de nivel de albúmina sérica debido a que se asocian con un peor desenlace de la función renal y correlacionan con glomerulopatías grado IV y V según la OMS

C
[E: Shekelle]
Nezhad S, 2008

E

El ultrasonido renal es un estudio de imagen de primera línea en la evaluación del paciente con enfermedad renal, permite identificar trastornos obstructivos, evaluar el tamaño y la simetría renal e identifica enfermedad poliquística

4
Diagnosis and management of chronic kidney disease
SIGN, 2008

R

En la evaluación de la función renal y el seguimiento del paciente con nefritis lúpica se recomienda solicitar: examen general de orina, citología urinaria, determinación de creatinina sérica, determinación de creatinina y proteinuria en orina de 24 horas, ultrasonido renal, determinación de anticuerpos anti-DNA de doble cadena, C3, C4 y anti-C1q. Un aspecto particular que requiere evaluación individualizada es la realización de biopsia renal

D
[E: Shekelle]
Masood S, 2009

4.2 FACTORES DE RIESGO Y PRONÓSTICO DETERMINANTES DE DESENLACE RENAL, ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD Y SOBREVIDA DEL PACIENTE CON NEFRITIS LÚPICA

4.2.1 HALLAZGOS CLÍNICOS, BIOQUÍMICOS, INMUNOLÓGICOS E HISTOPATOLÓGICOS

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
E	Hasta el 60% de los pacientes con LES desarrollan afección renal, usualmente dentro de los primeros 5 años de presentación de la enfermedad y a menudo determina el curso de la enfermedad. De estos pacientes, entre el 10-20% desarrollan enfermedad renal Terminal	IIb [E: Shekelle] Faurchou M, 2006
E	Son factores clínicos asociados con pobre desenlace renal: género masculino, raza negra, hipertensión arterial sistémica, tabaquismo, proteinuria e hipocomplementemia	III/IV [E: Shekelle] Oates J, 2007 Korbert SM, 2000
E	Existe evidencia de que los pacientes de raza negra presentan pobre desenlace renal en comparación a pacientes caucásicos con nefritis lúpica activa	IIb [E: Shekelle] Korbet SM, 2007

E	Un estudio observacional analítico muestra que la prevalencia e incidencia de nefritis lúpica es mayor en pacientes con etnia afro-caribeña e indo-asiática en comparación con población caucásica	III [E: Shekelle] Patel M, 2006
E	Los pacientes con glomerulonefritis proliferativa o membranosa (Clase III, IV y V de la OMS) tienen un riesgo mayor de desarrollar insuficiencia renal	IIb [E: Shekelle] Font J, 2001
E	El índice histológico de cronicidad es un importante predictor de desenlace de la función renal en pacientes con nefritis lúpica	III [E: Shekelle] Howie AJ, 2003
E	Estudios clínico-patológicos han demostrado que el daño intersticial crónico es el mejor predictor de insuficiencia renal terminal	IV [E: Shekelle] Grande JP, 1998 Nath KA, 1992
E	Estudios observacionales han demostrado que el retraso en el diagnóstico de afección renal es uno de los principales predictores de pobre desenlace de la función renal	III [E: Shekelle] Chrysochou C, 2008 Varela DC, 2008
E	Los factores predictores de enfermedad renal terminal en pacientes con nefritis lúpica incluyen: creatinina sérica (RR 2.86 IC 95% 2.0-4.1, p=0.0001), presencia de anticuerpos anti-Ro (RR 2.35 IC 95% 1.1 - 4.8, p=0.02 y nefritis lúpica Clase III ≥ 50% ± Clase V (RR 2.77 IC 95% 1.3 - 5.9, p=0.007	IIb [E: Shekelle] Korbet SM, 2007
E	Existe evidencia de que el riesgo de desarrollar insuficiencia renal es mayor en pacientes que presentan una creatinina sérica >1.5 mg/dl, anemia e hipertensión arterial sistémica	IIb [E: Shekelle] Moroni G, 2007
E	Posterior a un análisis multivariado se observó que las variables predictoras de muerte y enfermedad renal terminal incluyen: edad >50 años (RR 3.3 IC 95% 1.6 - 7.0, p=0.002), creatinina sérica (RR 2.32 IC 95% 1.7 - 3.1, p=0.0001) y raza no blanca (RR 2.28 IC 95% 1.22 - 4.27, p< 0.01)	IIb [E: Shekelle] Korbet SM, 2007

E

Un estudio longitudinal demostró que los factores de riesgo asociados con deterioro de la función renal, manifestado por presencia o incremento de proteinuria son: la edad específicamente jóvenes (OR 1.013 IC95% 1.001 a 1.024, $p < 0.0334$) y la presencia de anticuerpos anti-DNA de doble cadena (OR 1.554 IC 95% 1.149 - 2.100, $p < 0.0042$)

IIb/III
[E: Shekelle]
Bastian HM, 2007

E

Una tasa de filtración glomerular basal reducida correlaciona con un peor desenlace de la función renal

III
[E: Shekelle]
Chrysochou C, 2008

E

El nivel de hematocrito menor del 20% es un importante predictor de pobre desenlace de la función renal en pacientes con nefritis lúpica

III
[E: Shekelle]
Austin HA, 1994

E

Un estudio observacional muestra que el riesgo de deterioro de la función renal es significativamente mayor en pacientes que experimentan dos o más exacerbaciones de la nefritis lúpica en comparación con aquellos que presentan una sola exacerbación (actividad) de la enfermedad

IIb
[E: Shekelle]
Moroni G, 2007

R

Durante la evaluación inicial y de seguimiento del paciente con nefritis lúpica, se recomienda realizar una evaluación crítica de los factores de riesgo de progresión de la nefritis lúpica como: la étnia, el estado socioeconómico, retraso entre la presentación de la nefritis lúpica, hallazgos de la biopsia renal, elevación de la creatinina sérica y número de exacerbaciones renales

D
[E: Shekelle]
Masood S, 2009

E

La remisión completa es un predictor de buen desenlace renal, mientras que la persistencia de signos nefríticos y actividad renal están asociados con un pobre desenlace renal

III
[E: Shekelle]
Moroni G, 1996

E

Los factores favorables que se asocian a buen desenlace renal incluyen: alcanzar remisión renal completa, ausencia de exacerbaciones nefríticas y su completa reversibilidad después del tratamiento

IIb
[E: Shekelle]
Moroni G, 2007

E

Existe evidencia de que una respuesta temprana al tratamiento (6 meses), definido como una disminución del nivel sérico de creatinina y un nivel de proteinuria en orina de 24 horas < 1 gramo) en pacientes con glomerulonefritis lúpica proliferativa, constituye el mejor predictor de desenlace renal

Ib
[E: Shekelle]
Houssiau FA, 2004

R

La determinación de factores pronóstico en las enfermedades reumáticas tiene dos metas importantes: primero, ayuda al médico a identificar pacientes con alto riesgo de daño a órgano mayor que requieren tratamiento intensivo y segundo, permite influir sobre factores de riesgo modificables permitiendo un mejor pronóstico

D
[E: Shekelle]
Fiehn C, 2006

R

La respuesta temprana al tratamiento (en los primeros 6 meses) es el mejor predictor de buen desenlace renal; por lo que se sugiere administrar bolos de ciclofosfamida en los primeros 6 meses del tratamiento

B
[E: Shekelle]
Houssiau FA, 2004

E

Se ha observado que el género femenino y la premenopausia son factores predictores de exacerbación (actividad) de la nefritis lúpica

IIb
[E: Shekelle]
Petri M, 1991

E

Un estudio prospectivo con seguimiento de 6 años, demostró que la determinación de anticuerpo anti-C1q es un predictor adecuado de actividad clínica de la nefritis lúpica, particularmente en glomerulonefritis proliferativa focal y difusa (sensibilidad 80.5% y especificidad 71%). En el análisis multivariado la asociación de anti-C1q y la determinación de C3 y C4, tienen un buen desempeño para determinar actividad de la nefritis lúpica ($p < 0.0005$, $p < 0.005$, $p < 0.005$, respectivamente)

IIb
[E: Shekelle]
Moroni G, 2009

E

La determinación de anticuerpos anti-DNA de doble cadena y fracciones C3 y C4 del complemento son marcadores útiles para evaluar actividad de la enfermedad renal

III
[E: Shekelle]
Ravirarjan CT, 2001

E

Los anticuerpos anti-DNA producen daño renal a través de una lesión directa sobre antígenos in situ (DNA, histonas, núcleos), componentes de la membrana basal glomerular (laminina, colágeno IV y heparán sulfato) o a través de la formación previa de complejos inmunes con nucleosomas que se depositan posteriormente sobre la membrana basal glomerular con la que establecen puentes de histona

IV
[E: Shekelle]
VanBruggen MC,1997

E

Un estudio transversal analítico documentó que la presencia de anticuerpos anti-DNA de doble cadena y anticuerpos contra heparán sulfato correlacionan con enfermedad renal. Los anticuerpos contra heparán sulfato correlacionan significativamente con actividad de la nefritis lúpica

III
[E: Shekelle]
Ravirajan CT, 2001

E

En un estudio de casos y controles se observó que la presencia de anticuerpos anti-Smith (anti-Sm) (OR 4.93 IC 1.52-16.24,p=0.001) y anti-DNA de doble cadena (OR 3.77 IC 1.25-11.68,p=0.007) confieren riesgo para el desarrollo de nefritis lúpica

III
[E: Shekelle]
Ferro R, 2006

R

Los pacientes con LES que presentan anticuerpos anti-DNA de doble cadena y anti-Smith están en riesgo de presentar nefritis lúpica, por lo que en este grupo de pacientes se recomienda tener un seguimiento estrecho de la función renal

C
[E: Shekelle]
Ferro R, 2006

E

Se ha descrito una baja frecuencia de anticuerpos anti-La en pacientes con nefritis lúpica. En un estudio observacional se observó que éstos anticuerpos pueden constituir un factor protector contra la aparición de nefritis lúpica en pacientes con LES (OR 0.24, IC 0.07-0.77,p=0.005), sin embargo esto debe tomarse con cautela debido a un pobre tamaño de muestra del estudio en comentario

III
[E: Shekelle]
Ferro R, 2006

E

Existe evidencia de que los pacientes con nefritis lúpica tienen una frecuencia elevada (44 al 56%) de anticuerpos antifosfolípidos. Estos anticuerpos se han asociado con incremento en la mortalidad de los pacientes, ya que afectan la circulación micro y macrovascular del riñón

IIb
[E: Shekelle]
Font J, 2001

E

Los anticuerpos antifosfolípido afectan de forma adversa el desenlace de la función renal debido a un incremento en el riesgo de trombosis renal

III/IV
[E: Shekelle]
Moroni G, 2004
Ponticelli C, 2005

E

En pacientes con diagnóstico establecido de LES, existe evidencia consistente de que la étnia hispana (OR 2.71 a 6.87, IC 95% 1.07 a 6.87, $p < 0.04$) o afro-americana (OR 3.13 IC 95% 1.21 a 8.09, $p < 0.02$) y que la presencia de anticuerpos anti-DNA de doble cadena (OR 3.14 IC 95% 1.50 a 6.57, $p < 0.0001$) y la de anti-RNP (OR 4.24 IC 95% 1.98 a 9.07, $p < 0.0001$) constituyen factores de riesgo para el desarrollo de nefritis lúpica

IIb
[E: Shekelle]
Bastian HM, 2002

E

Recientemente se han descrito biomarcadores sensibles de actividad de la nefritis lúpica, tal es el caso de la proteína 1 urinaria atrayente de monocitos (uMCP-1)

III/IV
[E: Shekelle]
Chan RW-Y, 2004
Rovin BH, 2007

E

Con base en un análisis estadístico para evaluar predictores de exacerbación renal en pacientes que respondieron a tratamiento con ciclofosfamida, se observó que un índice de cronicidad alto (Hazard ratio [HR] 1.22 [1.03 a 1.46], $p = 0.03$, anticuerpos anti-DNA de doble cadena positivos en forma persistente (HR 2.94 [1.08 a 8.01, $p = 0.04$) y la falta de administración de azatioprina como terapia de mantenimiento (HR 3.56 [1.38 a 9.19], $p = 0.009$) son predictores independientes de exacerbación / actividad renal

IIb
[E: Shekelle]
Mok CC, 2004

R

Se recomienda evaluar dentro de los factores pronósticos adversos de nefritis lúpica los siguientes datos: histología renal (glomerulonefritis proliferativa difusa, lesiones glomerulares y túbulo intersticiales activas así como lesión parenquimatosa crónica), características clínicas y bioquímicas (creatinina elevada, proteinuria e hipertensión arterial), curso de la enfermedad (pobre respuesta a tratamiento inicial y frecuencia de exacerbaciones) entre otros como el género masculino, étnia afro-americana, tabaquismo y retraso entre la presentación de la enfermedad renal y la realización de la biopsia

C/D
 [E: Shekelle]
 Austin HA, 1994
 Austin HA 1995
 Moroni G, 1996
 Fiehn C, 2006
 Chan TM, 2005

4.3 CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

4.3.1 UTILIDAD E INTERPRETACIÓN DE LA BIOPSIA RENAL (VER ANEXO 3)

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
E	En pacientes con sospecha de nefritis lúpica, la biopsia renal es útil para: confirmar el diagnóstico, evaluar la actividad y cronicidad de la enfermedad, determinar el pronóstico (riesgo de desarrollar enfermedad renal progresiva) y determinar el tratamiento inmunosupresor más apropiado	IV [E: Shekelle] Grande JP, 1998
E	El índice de actividad (traduce inflamación aguda susceptible de ser modificada con el tratamiento) y el índice de cronicidad (traduce cicatrización y daño irreversible) son factores pronóstico de la función renal	III [E: Shekelle] Austin HA, 1983
R	Debe realizarse biopsia renal en todos los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) que presenten hematuria glomerular, proteinuria >0.5 gramo/día, deterioro de la función renal, síndrome nefrótico y/o nefrítico, o sedimento urinario activo. Los hallazgos de la biopsia renal permitirán establecer o clasificar la gravedad de la nefritis lúpica, determinar el pronóstico renal a corto y largo plazo; y apoyar en la toma de decisión de inicio de tratamiento citotóxico y/o su modificación	D [E: Shekelle] Grande JP, 1998

R

Se recomienda considerar la realización de biopsia renal en pacientes con LES que presentan hematuria microscópica y proteinuria persistente

D
[E: Shekelle]
Tumlin JA, 2008

R

Antes de realizar una biopsia renal, se recomienda evaluar por ultrasonografía la morfología y el tamaño del riñón. Un tamaño estimado menor de tres cuartos del tamaño normal esperado constituye una contraindicación relativa para realizar la biopsia

D
[E: Shekelle]
Grande JP, 1998

R

Previo a la realización de una biopsia renal se debe investigar la presencia de infección activa del sistema urinario así como la presencia de diátesis hemorrágica (alteraciones en los tiempos de coagulación y cuenta plaquetaria)

D
[E: Shekelle]
Grande JP, 1998

R

Se debe evitar el consumo de ácido acetil salicílico, otros antiinflamatorios no esteroideos, así como anticoagulantes orales al menos una semana antes de realizar la biopsia renal. Es prioritario un control y vigilancia estricta de la presión arterial

D
[E: Shekelle]
Bihl GR, 2006

R

Es importante enfatizar que una biopsia renal proporciona información de lesiones renales agudas y crónicas en un momento en el tiempo, existiendo la posibilidad de transformación de una lesión a otra de forma espontánea o como resultado del tratamiento

D
[E: Shekelle]
Grande JP, 1998

R

Los factores de riesgo más claramente asociados con la presencia de sangrado post-biopsia son: hipertensión arterial (presión arterial diastólica >90 mmHg), situación clínica muy frecuente en nefrópatas, y los trastornos de la coagulación

D
[E: Shekelle]
Bihl GR, 2006

✓/R

El objetivo del control post-biopsia es evitar la aparición de complicaciones mayores y, en el caso de que se produzcan, se debe identificar y tratarlas de inmediato. Se sugiere ingreso hospitalario de 12 a 24 horas, (el 90% de las complicaciones mayores aparecen durante las primeras 12 horas). Durante la estancia se debe mantener reposo en cama, control de signos vitales cada hora las primeras 4 y cada 6 hasta las 24 horas, ayuno de 6 horas, vigilar urésis para valorar hematuria, control del hematocrito a las 6 y a las 24 horas

Buena Práctica

R

Las contraindicaciones para realizar biopsia renal son:

Absolutas

- .-Diátesis hemorrágica
- .-Hipertensión grave no controlable

Relativas

- Riñón único
- Paciente no colaborador
- Enfermedad renal avanzada con riñón pequeño u obstruido de forma bilateral
- Obesidad mórbida

D
[E: Shekelle]
Bihl GR, 2006

E

Es importante recordar que la distribución de las lesiones glomerulares en la nefritis lúpica es difusa, por lo que se recomienda considerar como biopsia adecuada para interpretación aquella que tiene al menos 10 glomérulos

III/IV
[E: Shekelle]
Hiramatsu N, 2008
Grande JP, 1998

R

La técnica de elección para obtener muestras histológicas renales es la biopsia percutánea con guía ecográfica en tiempo real con sistema de punción automático. Mediante esta técnica se obtiene material suficiente (entre 10 y 20 glomérulos) en más del 95% de los enfermos con la aparición de complicaciones amenazantes para la vida en menos del 0,1 % de las biopsias

D
[E: Shekelle]
Whittier WL, 2004

R

La realización de biopsia renal permite tener una mejor evaluación del estado renal, determinar la clase de nefritis lúpica y determinar el índice de cronicidad y actividad

C
[E: Shekelle]
Nezhad S, 2008

E

La adecuada interpretación y clasificación histopatológica requiere de un tejido preservado de forma óptima, procesado con habilidad técnica, con cortes a 3 micras y seccionado en múltiples niveles. Se requiere el empleo de tinciones especiales que permitan una evaluación completa del número de glomérulos, celularidad y alteraciones de la pared capilar

IV
[E: Shekelle]
Weening JJ, 2004

R

La biopsia renal de pacientes con sospecha de nefritis lúpica debe ser evaluada con microscopía de luz, inmunofluorescencia y microscopía electrónica

D
[E: Shekelle]
Grande JP, 1998

E

La tinción de hematoxilina y eosina es la mejor técnica para identificar células inflamatorias dentro del glomérulo y dentro del intersticio

IV
[E: Shekelle]
Grande JP, 1998

E

La tinción de tricómico de Masson es útil para delinear la extensión de fibrosis intersticial, glomeruloesclerosis, esclerosis vascular, trombo y depósitos inmunes entre las asas capilares de la membrana basal

IV
[E: Shekelle]
Grande JP, 1998

E

La tinción de PAS (oxidación del ácido periódico de Schiff) es útil para evaluar el engrosamiento de la membrana basal y el depósito de matriz extracelular asociada con lesiones esclerosantes o proliferativas

IV
[E: Shekelle]
Grande JP, 1998

E

La tinción de Metenamina de plata es particularmente útil en la identificación de disrupciones de la membrana basal, reduplicaciones, engrosamiento o formación de espigas alrededor de los depósitos inmunes

IV
[E: Shekelle]
Grande JP, 1998

E

El estudio de inmunofluorescencia determina el tipo y el patrón de depósito de complejos inmunes en la nefritis lúpica

IV
[E: Shekelle]
Grande JP, 1998

E

En pacientes con manifestaciones clínicas no sugestivas de nefritis lúpica, el hallazgo de depósitos de C1q dentro del un glomérulo no escleroso es sugestivo de un diagnóstico de nefritis lúpica

IV
[E: Shekelle]
Grande JP, 1998

E

La clasificación de la nefritis lúpica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es un sistema práctico y ampliamente aceptado para categorizar la clase de las lesiones histopatológicas. Su interpretación se basa en los hallazgos histológicos presentes en el glomérulo y en el intersticio y emplea información derivada de microscopia de luz, inmunofluorescencia y electrónica

IV
[E: Shekelle]
Grande JP, 1998

R

El uso de un sistema de clasificación es de máxima importancia para definir el pronóstico e incluso la intensidad y la duración de la terapia necesaria para prevenir y retrasar la evolución a insuficiencia renal Terminal

D
[E: Shekelle]
Weening JJ, 2004

E

El sistema de clasificación de la Sociedad Internacional de Nefrología/Sociedad de Patología Renal (ISP/RPS) 2003, utiliza terminología diagnóstica más clara, por lo que permite una mayor consistencia y reproducibilidad en las interpretaciones de los patólogos. Tiene una estructura básica similar la Clasificación de la OMS, con una importante modificación de la Clase IV de la OMS, al subdividirla en glomerulonefritis difusa predominantemente segmentaria (Clase IV-S) y glomerulonefritis difusa predominantemente global (Clase IV-G)

III/IV
[E: Shekelle]
Schwartz M, 2008
Seshan SV, 2009

E

Una limitación del Sistema de Clasificación de la ISP/RPS 2003, es que minimiza las diferencias patológicas y desenlaces entre las Clases IV-S y IV-G, lo cual tiene una importante repercusión en el tratamiento y pronóstico del paciente

III
[E: Shekelle]
Schwartz M, 2008

E

Existe una subclasificación que proporciona un análisis semicuantitativo de lesión renal aguda y crónica (escala de 0 a 3 cruces). Los marcadores de lesión aguda (índice de actividad, tienen una calificación máxima de 24 puntos) incluyen: proliferación intracapilar, medias lunas epiteliales, infiltración polimorfonuclear glomerular, asas de alambre, trombos intracapilares, necrosis fibrinoide y cariorrexis, cuerpos hematoxilínicos, vasculitis e inflamación intersticial difusa. Mientras que los cambios crónicos (índice de cronicidad, tienen una calificación máxima de 12 puntos) incluyen: esclerosis glomerular, hialinosis glomerular segmentaria, fibrosis intersticial, atrofia tubular y hialinosis arteriolar

D
[E: Shekelle]
Grande JP, 1998

R

Con relación a la elaboración de ensayos clínicos en pacientes con nefritis lúpica proliferativa, el Colegio Americano de Reumatología, sugiere que las biopsias renales se interpreten con el Sistema de Clasificación ISP/RPS 2003, se determine el índice de actividad y cronicidad e incluso que la biopsia sea evaluada por 2 anatomopatólogos cegados a las condiciones clínicas de los casos

D

[E: Shekelle]

Renal Disease Subcommittee of the American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria, 2006

4.4 TRATAMIENTO

4.4.1 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO (VER ANEXO 4)

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

E

Un ensayo clínico aleatorio para evaluar la eficacia de remisión renal en 83 pacientes con nefritis lúpica y con seguimiento promedio de 5 años, permitió demostrar que el tratamiento mensual combinado de metilprednisolona + ciclofosfamida (83%) es superior a la administración de ciclofosfamida sola (62%) y metilprednisolona sola (29%), $p < 0.001$

Ib

[E: Shekelle]

Gourley MF, 1996

E

Con base en análisis de tablas de sobrevivencia de este ensayo clínico, existe evidencia de que la probabilidad de remisión durante el período de estudio fue mayor en el grupo que recibió tratamiento combinado en comparación con el grupo que recibió solo administración mensual de bolos de metilprednisolona ($P = 0.028$).

Ib

[E: Shekelle]

Gourley MF, 1996

E

La administración mensual de bolos de metilprednisolona es menos efectiva para lograr remisión renal en comparación con la administración mensual de bolos de ciclofosfamida sola, sin embargo, la mayor eficacia se logra con la administración combinada de metilprednisolona + ciclofosfamida

Ib

[E: Shekelle]

Gourley MF, 1996

E

Por otra parte, se observó que la proporción de pacientes que tuvieron recaída después de alcanzar la remisión y mantenerla por un año fue mayor en el grupo que recibió únicamente bolos de metilprednisolona (4 de 11 [36%]), en comparación al grupo que recibió solo bolos de ciclofosfamida (1 de 14 [7%]), mientras que en el grupo que recibió el tratamiento combinado esta proporción fue de 0% en 17 pacientes, $p=0.016$. Es importante considerar limitaciones del estudio, con relación a tamaño de muestra, sesgos de selección, control de variables potencialmente confusoras y el hecho de no alcanzar significancia estadística

Ib
[E: Shekelle]
Gourley MF, 1996

E

Existe evidencia consistente de que la administración combinada de bolos de metilprednisolona + ciclofosfamida versus bolos de ciclofosfamida o metilprednisolona solos, mejora el desenlace renal en pacientes con nefritis lúpica, observándose una menor falla al tratamiento ($p=0.002$) y no confiere riesgo adicional de eventos adversos

Ib
[E: Shekelle]
Illei, GG, 2001

E

La administración de ciclofosfamida se asocia con incremento de infecciones graves, herpes zoster, falla ovárica y toxicidad hematológica (leucopenia, anemia y aplasia de médula ósea)

Ib
[Shekelle, 1999]
Illei, GG, 2001

R

Se recomienda la administración combinada de bolos mensuales de metilprednisolona (dosis de 1 gr/m^2) + bolos de ciclofosfamida (dosis de 1 gramo/m^2 de superficie corporal total) para lograr remisión renal y reducir la probabilidad de recaída en pacientes con nefritis lúpica

A
[E: Shekelle]
Gourley MF, 1996

R

La administración de esteroides en combinación con ciclofosfamida en pacientes con nefritis lúpica proliferativa ha demostrado ser efectiva contra la progresión a enfermedad renal terminal

A
[E: Shekelle]
Bertsias GK, 2008

E

Un ensayo clínico controlado aleatorio no cegado de 87 pacientes con nefritis lúpica proliferativa y seguimiento promedio de 5.7 años, evaluó la eficacia de la administración intravenosa de bolos de ciclofosfamida + prednisona oral versus bolos de metilprednisolona + azatioprina. Sus hallazgos principales señalan que no se encontró diferencia estadísticamente significativa (RR 4.1, IC 95% 0.8-20.4) entre los grupos con relación a la incidencia acumulada de remisión renal completa o parcial, sugiriendo que la eficacia en inducción de la remisión es comparable, no obstante se observó un mayor número de recaídas y procesos infecciosos en el grupo con azatioprina

Ib
[E: Shekelle]
Grootscholten C, 2006

E

El estudio de Grootscholten C y cols, tiene importantes limitaciones con relación a la interpretación de sus resultados, entre ellos destacan: sesgos de referencia, pobre poder del estudio, seguimiento a corto plazo, pobre tamaño de muestra y sesgos de selección

Ib
[E: Shekelle]
Grootscholten C, 2006

E

Una serie de ensayos clínicos controlados permiten concluir que la ciclofosfamida es una intervención terapéutica de elección para lograr remisión de la nefritis lúpica e incluso superior a la administración de azatioprina y esteroides

Ib
[E: Shekelle]
Austin HA, 1986
Boumpas DT, 1992
Gourley MF, 1996
Illei, GG, 2001

R

Diversos ensayos clínicos aleatorizados y controlados demostraron que la ciclofosfamida, administrada tanto vía oral como en bolos intravenosos, es una terapia efectiva en el tratamiento de la nefritis lúpica grave. Las pautas de tratamiento que incluyen ciclofosfamida preservan mejor la función renal y disminuyen más la probabilidad de progresión renal que la monoterapia con glucocorticoides, aunque no aumentan la supervivencia general de los pacientes

A
[E: Shekelle]
Austin HA, 1986
Boumpas DT, 1992
Gourley MF, 1996
Illei, GG, 2001

E

Con relación a la eficacia y seguridad de la administración intermitente de bolos de ciclofosfamida más metilprednisolona versus ciclofosfamida oral / metilprednisolona de forma continua, un ensayo clínico controlado aleatorio abierto y multicéntrico con seguimiento superior a 3 años, concluye que no existe diferencia estadísticamente significativa en la eficacia y seguridad entre ambos tratamientos. Es importante señalar que este estudio tuvo una importante limitación metodológica, al no tener un poder estadístico suficiente para establecer diferencias con relación a eficacia

Ib
[E: Shekelle]
Yee CS, 2003

R

La administración intravenosa de bolos de ciclofosfamida se asocia a menor incidencia de amenorrea, de cistitis hemorrágica y de tumores en comparación con la administración vía oral

A
[E: Shekelle]
Austin HA, 1986

E

Un ensayo clínico controlado aleatorizado demostró mediante el análisis de biopsia renal que la administración de bolos de ciclofosfamida durante 2 años retrasa la progresión de lesiones crónicas de forma más efectiva que la administración de azatioprina + bolos de metilprednisolona ($p=0.05$)

Ib
[E: Shekelle]
Grootscholten C, 2007

R

Algunos autores sugieren elegir la administración intermitente de ciclofosfamida debido a que ha demostrado ser mejor tolerada y se asocia a menores efectos adversos graves

A
[E: Shekelle]
Yee CS, 2003

R

La administración de azatioprina + metilprednisolona puede considerarse como opción terapéutica de inducción de remisión únicamente en pacientes que tienen interés manifiesto de embarazo, con alto riesgo de falla ovárica prematura y que aceptan el riesgo en incremento de exacerbaciones de enfermedad y evolución a cronicidad

A
[E: Shekelle]
Grootscholten C, 2007

E

Un ensayo clínico controlado aleatorio y multicéntrico realizado en países europeos comparo la eficacia y efectividad de la administración de dosis altas de ciclofosfamida (dosis acumulada de 8 gramos) versus dosis bajas de ciclofosfamida (dosis acumulada de 3 gramos) en 90 pacientes con nefritis lúpica proliferativa durante un seguimiento promedio de 41 meses. Los hallazgos principales no mostraron diferencias entre los grupos con relación a remisión renal, exacerbación, índice de actividad de la enfermedad, niveles séricos de creatinina, albúmina, C3 y proteinuria en orina de 24 horas.

Ib
[E: Shekelle]
Houssiau FA, 2002

E

El estudio Euro-Lupus Nephritis Trial, evaluó la respuesta al tratamiento de la nefritis proliferativa al comparar dosis altas de ciclofosfamida intravenosa (1 gramo/m², mensual por 6 meses y posteriormente cada 3 meses) versus dosis bajas de ciclofosfamida intravenosa (dosis fija de 500 mg, cada 15 días por tres meses) "régimen Euro-Lupus". En ambos brazos se administró azatioprina (2 mg/kg/día) 2 semanas después de la última administración de ciclofosfamida. Con base en un seguimiento de 10 años se concluyó que no existe diferencia en la eficacia entre ambos grupos, específicamente en la proporción de muerte, elevación sostenida de creatinina sérica y el desarrollo de enfermedad renal Terminal

Ib
[E: Shekelle]
Houssiau FA, 2009

E

La administración de dosis bajas de ciclofosfamida intravenosa se asocia con una excelente tolerancia, reducción en el tiempo de infusión del fármaco, reduce la necesidad de emplear antieméticos e hidratación forzada, reduce la dosis acumulada, la frecuencia de efectos secundarios y probablemente el costo de atención

Ib
[E: Shekelle]
Houssiau FA, 2002

E

Otro ensayo clínico controlado aleatorizado en población egipcia muestra hallazgos consistentes con relación a que la administración de dosis bajas de ciclofosfamida intravenosa seguido de azatioprina comparado con dosis altas de ciclofosfamida seguido de azatioprina tienen resultados similares para alcanzar e inducir remisión en pacientes con nefritis lúpica proliferativa

Ib
[E: Shekelle]
Sabry A, 2009

R

Con base en los hallazgos descritos con la administración del "régimen Euro-Lupus" se sugiere la administración de dosis bajas de ciclofosfamida seguido de azatioprina en el tratamiento de pacientes con nefritis lúpica proliferativa.

A
[E: Shekelle]
Houssiau FA, 2009

✓/R

Es importante considerar algunas limitaciones en la extrapolación (validez externa) de los resultados obtenidos de la administración del "régimen Euro-Lupus", tales como: etnia de la población de estudio, tamaño de la muestra, grado de severidad y actividad de la afección renal al momento de ingresar al estudio, presencia y/o control de factores de mal pronóstico de desenlace renal asociados, como hipertensión arterial e incluso el grado de adherencia terapéutica de los pacientes

Buena Práctica

E

Un meta análisis de 5 ensayos clínicos controlados, realizados entre el año 2000-2005, sobre el uso de micofenolato de mofetilo en 307 pacientes con nefritis lúpica demostró una mayor eficacia para inducir remisión completa de nefritis lúpica en comparación con la administración de bolos de ciclofosfamida RR 0.66, p=0.04. También se observó reducción del riesgo de infección RR 0.65 IC 95% 0.51 a 0.82, p<0.001. Por otra parte, la comparación de micofenolato de mofetilo con azatioprina como tratamiento de mantenimiento no demostró disminución en la incidencia de muerte, enfermedad renal terminal y riesgo de recaída. No se observaron diferencias significativas con relación al riesgo de amonoreia y herpes zoster entre micofenolato de mofetilo y azatioprina

Ia
[E: Shekelle]
Zhu B, 2007

E

Una revisión sistemática y metaanálisis de 4 ensayos clínicos controlados (inclusión de 268 pacientes con nefritis lúpica) evaluó el riesgo de falla de remisión renal en pacientes con nefritis lúpica que fueron tratados con micofenolato de mofetilo comparado con ciclofosfamida. Se observó que los pacientes que reciben micofenolato tienen un riesgo menor de falla en el tratamiento de inducción de la remisión RR .70 IC 95% 0.54 a 0.90, $p=0.004$. Por otra parte, no se observó una reducción significativa en el riesgo de muerte y enfermedad renal terminal entre micofenolato de mofetilo y ciclofosfamida RR 0.35 IC95% 0.10-1.22, $p=0.10$

Ia
[E: Shekelle]
Walsh M, 2007

E

Las revisiones sistemáticas y metaanálisis presentan limitaciones en la interpretación de sus resultados, destacando por su importancia: diferencia en la dosis y vía de administración de los fármacos, étnia, raza, sexo, así como limitaciones metodológicas relacionadas con sesgos de selección, cegamiento, tiempo de seguimiento y tamaño de la muestra de las poblaciones en estudio, por lo que su extrapolación debe ser considerada con cautela

Ia
[E: Shekelle]
Zhu B, 2007
Walsh M, 2007

E

Una revisión sistemática y metaanálisis de 5 ensayos clínicos controlados y 18 estudios de cohorte sobre la eficacia y seguridad de micofenolato de mofetilo en pacientes con nefritis lúpica, muestra que la administración de micofenolato de mofetilo (1 a 3 gramos/día) comparado con ciclofosfamida + esteroide, produce una remisión renal completa y parcial significativamente mayor, con un número necesario a tratar de 8 (IC 95% 4.3 a 60) para inducir una respuesta completa o parcial adicional. La frecuencia de muerte fue menor en el grupo de mofetilo (0.7%, 1 muerte en 152 pacientes) versus ciclofosfamida (7.8%, 12 muertes en 154 pacientes) con un número necesario a tratar para prevenir una muerte de 14 (IC 95% 8 a 48)

Ia
[E: Shekelle]
Moore RA, 2006

R

Este metaanálisis concluye que el tratamiento con micofenolato mofetilo consigue una mayor proporción de remisión (completas y parciales), menor mortalidad, hospitalizaciones y menores efectos secundarios graves. Sin embargo, tiene limitaciones metodológicas principalmente debido a sesgos de selección y sesgos de clasificación

B
[E: Shekelle]
Moore RA, 2006

E

Recientemente un ensayo clínico aleatorizado multinacional, en el que se incluyeron 370 pacientes con nefritis lúpica Clase III, IV y V, evaluó la eficacia y seguridad de micofenolato de mofetilo versus ciclofosfamida intravenosa para lograr inducción de la remisión. Sus hallazgos principales muestran que la administración de micofenolato de mofetilo no muestra superioridad sobre ciclofosfamida intravenosa para estabilizar o mejorar la creatinina sérica RR 1.1 IC 95% 0.8 a 1.8, $p=0.58$, mientras que la remisión completa fue similar entre ambos grupos e incluso no se encontró diferencia entre la frecuencia de eventos adversos o infecciones

Ib
[E: Shekelle]
Appel GB, 2009

E

Un estudio prospectivo multicéntrico en 213 pacientes con nefritis lúpica activa demuestra de forma consistente que la administración de ácido micofenólico durante 24 semanas permite una remisión de hasta el 82.6% (remisión completa, 34.3%; remisión parcial, 48.4%)

IIb
[E: Shekelle]
Lu F, 2008

R

La administración de micofenolato de mofetilo puede ser considerado como una alternativa de tratamiento para inducción de la remisión en pacientes con nefritis lúpica sin disfunción renal grave en una dosis de 1 a 3 gramos/día

A
[E: Shekelle]
Walsh M, 2007

E

El ácido micofenólico constituye una intervención terapéutica eficaz y segura en el tratamiento de pacientes con glomerulonefritis lúpica proliferativa que no responden o no toleran efectos de toxicidad asociados a ciclofosfamida (tratamiento convencional). Se observó remisión completa en 10/18 pacientes incluidos en el estudio, con disminución de proteinuria significativa a los 12 meses ($p = 0.004$) y sedimento urinario normal a los 12 meses ($p = 0.002$). No se encontró respuesta renal en los pacientes con glomerulonefritis lúpica membranosa

III
[E: Shekelle]
Kapitsinou PP, 2004

E

Un estudio observacional prospectivo multicéntrico, documentó que la administración de ácido micofenólico durante 12 meses en pacientes que presentaron fracaso, intolerancia o recidiva posterior a la administración de ciclofosfamida + esteroide, es una alternativa al tratamiento de la nefritis lúpica que preserva la función renal, logra una alta tasa de remisión con buena tolerancia por parte del paciente y permite reducir significativamente la dosis de esteroide asociada ($p < 0.01$)

IIb
[E: Shekelle]
Suría S, 2007

E

La administración de ácido micofenólico durante el tratamiento de inducción y mantenimiento del paciente con nefritis lúpica proliferativa ha demostrado una menor frecuencia de infecciones que requieran administración de antibiótico e infecciones que requieran hospitalización comparada con pacientes que reciben tratamiento combinado de ciclofosfamida + azatioprina ($p=0.013$ y 0.014 , respectivamente)

Ib
[E: Shekelle]
Chan TM, 2000
Chan TM, 2005

E

Un ensayo clínico controlado aleatorizado demostró que la incidencia de infección en pacientes con nefritis lúpica tratados con ácido micofenólico fue de 1 en 234 paciente-mes mientras que en el grupo que recibió ciclofosfamida + azatioprina fue de 1 en 102.5 paciente / mes (RR, 2.281 IC 95% 0.960 a 5.432, $p=0.062$)

Ib
[E: Shekelle]
Chan TM, 2005

R

Es importante mantener estrecha vigilancia de efectos secundarios de micofenolato de mofetilo, los cuales son principalmente gastrointestinales, dentro de los que se incluyen: diarrea, náusea y vómito

A
[E: Shekelle]
Moore RA, 2006
Ginzler EM, 2005

R

En el tratamiento de inducción y mantenimiento de la nefritis lúpica proliferativa, se puede recomendar la administración secuencial de inmunosupresores, específicamente la administración de ciclofosfamida mensual intravenosa (dosis de 0.5 a 1 gramo/m² de superficie corporal) durante un período de 6 meses, seguida de la administración de bolos de ciclofosfamida trimestral, micofenolato de mofetil (500 a 3,000 mg/día) o azatioprina (1 a 3 mg/kg/día). Esta opción terapéutica es considerada eficaz y segura durante un seguimiento de 3 años en comparación con la administración a largo plazo de bolos de ciclofosfamida

A
[E: Shekelle]
Contreras G, 2004
Contreras G, 2005

R

En pacientes con nefritis lúpica proliferativa, la terapia de mantenimiento con mofetil o azatioprina es más eficaz y segura que la administración de ciclofosfamida vía intravenosa. En un seguimiento a 72 meses la probabilidad de muerte o insuficiencia renal terminal fue menor en los grupos que recibieron mofetil o azatioprina versus ciclofosfamida (p=0.05 y p=0.009, respectivamente). La tasa de supervivencia libre de recaídas fue significativamente mayor en el grupo de que recibió mofetilo en comparación al grupo que recibió ciclofosfamida (p=0.02)

A
[E: Shekelle]
Contreras G, 2005

E

Existe evidencia de que la administración de azatioprina como terapia de mantenimiento en pacientes que respondieron a ciclofosfamida se asocia con un 68% de reducción en reactivación renal nefrítica (p<0.001) a 60 meses después de la última dosis de ciclofosfamida

IIb
[E: Shekelle]
Mok CC, 2004

E

Los resultados de un ensayo clínico controlado aleatorizado, en el que se incluyeron 87 pacientes, sugieren que la administración de 13 bolos de ciclofosfamida mensuales retrasa de forma más efectiva la progresión de lesiones crónicas en el tratamiento de pacientes con nefritis lúpica proliferativa en comparación con la administración de azatioprina + 9 bolos de metilprednisolona

Ib
[E: Shekelle]
Grootsholten C, 2007

E

Existe evidencia de que la recaída renal es significativamente mayor en el grupo de pacientes que recibe azatioprina + metilprednisolona en comparación con el grupo que recibe bolos de ciclofosfamida + prednisona oral (RR 4.9 IC95% 1.6 a 15, p=0.006)

Ib
[E: Shekelle]
Grootsholten C, 2007

R

El tratamiento con bolos de ciclofosfamida (administrada durante un período de 2 años) es más efectiva en retrasar el incremento y la progresión de lesiones crónicas en pacientes con nefritis lúpica proliferativa en comparación con la administración azatioprina + metilprednisolona

B
[E: Shekelle]
Grootsholten C, 2007

R

La administración de azatioprina a dosis bajas como terapia de mantenimiento en pacientes con nefritis lúpica proliferativa reduce el riesgo de exacerbación renal. Sin embargo, se recomienda elegir de forma crítica en el tratamiento de mantenimiento, la opción que reduzca exacerbaciones, minimice el riesgo de recaída y preserve la función renal

B
[E: Shekelle]
Mok CC, 2004

R

La azatioprina es un inmunosupresor relativamente seguro y ampliamente utilizado como ahorrador de esteroides. Tiene la ventaja de que puede ser utilizado durante la gestación

D
[E: Shekelle]
Silva F, 2008

E

Un ensayo clínico aleatorizado evaluó la eficacia y seguridad de ciclosporina versus azatioprina como tratamiento de mantenimiento a 4 años para prevenir exacerbaciones en 69 pacientes con nefritis lúpica proliferativa difusa. Los hallazgos del estudio demuestran que la proteinuria disminuyó en el grupo con ciclosporina de 2.8 ± 3.57 a 0.4 ± 0.85 gramos/día ($p < 0.0001$) y de 2.2 ± 1.94 a 0.5 ± 0.78 gramos/día ($p < 0.0002$) en el grupo con azatioprina, de forma tal que ambos tratamientos tienen una eficacia similar en la prevención de exacerbaciones y son alternativas como terapia de mantenimiento

Ib
[E: Shekelle]
Moroni G, 2006

R

La administración de ciclosporina puede ser considerada como una opción en el tratamiento de mantenimiento de pacientes con nefritis lúpica, particularmente en pacientes con proteinuria grave. Es importante controlar y vigilar los efectos secundarios e interacciones de este fármaco, específicamente el riesgo de nefrotoxicidad, hipertensión arterial, empeoramiento transitorio de la función renal, hirsutismo, hiperplasia gingival, temblores y parestesias

A
[E: Shekelle]
Moroni G, 2006

E

En un estudio abierto en el que se administró tacrolimus a 9 pacientes con nefritis lúpica proliferativa difusa, se observó a los 6 meses de tratamiento remisión completa en el 67% de los pacientes, con mejoría significativa en proteinuria, albúmina sérica y C3 en comparación con los valores basales a partir del segundo mes

Ila
[E: Shekelle]
Mok CC, 2005

✓/R

Se requiere la realización de ensayos clínicos bien desarrollados antes de recomendar el uso de tacrolimus en pacientes con nefritis lúpica

Buena Práctica

E

Un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico, con seguimiento a 6 meses, evaluó la eficacia y seguridad de leflunomide comparado con ciclofosfamida en el tratamiento de pacientes con nefritis lúpica proliferativa documentada por biopsia. Con base en los resultados se observó que ambos tratamientos proporcionan una eficacia similar del 73% con respecto a remisión

IIb
[E: Shekelle]
Wang HY, 2008

E

La administración de leflunomide (dosis inicial de 1mg/kg/día por 3 días, seguido de 30 mg/día por 6 meses) en combinación con prednisona oral ha mostrado una reducción en lesiones proliferativas activas al término del tratamiento (disminución de índice de actividad de 8.9 a 2.2, IC 95% 5.1-8.3, $p < 0.001$)

IIb
[E: Shekelle]
Wang HY, 2009

E

La administración de combinada de leflunomide + prednisona durante 12 meses, ha mostrado lograr una reducción en el índice de actividad (12.6 ± 5.8 versus 4.8 ± 2.1 , $p < 0.001$) pero no en el índice de cronicidad (2.4 ± 1.5 versus 2.6 ± 1.8 , $p > 0.05$)

IIb
[E: Shekelle]
Zhang FS, 2008

✓/R

El objetivo primario en el tratamiento de inducción de la nefritis lúpica proliferativa es lograr remisión y limitar el daño. La selección de leflunomide como primera elección para el tratamiento de la nefritis lúpica requiere la realización de ensayos clínicos metodológicamente bien desarrollados, con suficiente tamaño de muestra y seguimiento superior a 2 años que permitan sustentar su empleo. Se debe tomar en cuenta que leflunomide esta asociado a lupus inducido por medicamentos y puede precipitar lupus cutáneo subagudo

Buena Práctica

E

Un estudio prospectivo, con seguimiento promedio a 2 años evaluó la eficacia y seguridad de rituximab (anticuerpo monoclonal quimérico contra antígeno CD20 presente en la superficie de linfocitos B) en 11 pacientes con nefritis lúpica activa y refractaria, demostrando alcanzar remisión completa en 6 pacientes y parcial en 5 pacientes (tiempo promedio de 4 meses). El grado de proteinuria disminuyó de 4.6 gramos/24 horas al ingreso a 1.9 gramos/24 horas ($p=0.3$)

IIb
[E: Shekelle]
Smith KGC, 2006

E

En un estudio observacional prospectivo, se observó que hasta el 50% de los pacientes en quienes se administró rituximab, experimentaron recaída en un promedio de 12 meses después del tratamiento. Sin embargo, durante el segundo año de tratamiento con rituximab (dos dosis de 1 gramo, administrado con dos semanas de diferencia) se observó una respuesta más rápida que durante el primer tratamiento, en un promedio de 2 meses, $p=0.001$. La recaída al segundo tratamiento se observó en promedio a los 7.5 meses

IIb
[E: Shekelle]
Smith KGC, 2006

E

La administración de rituximab se asocia de forma común con reacciones leves y moderadas, mientras que la tasa de infecciones es baja.

IIb
[E: Shekelle]
Smith KGC, 2006

E

Un estudio observacional prospectivo, evaluó la eficacia de rituximab (4 infusiones semanales de 375 mg/m^2) combinado con micofenolato de mofetil (2 gramos/día) para lograr remisión en 10 pacientes con nefritis lúpica proliferativa con recaída demostrado por biopsia. Se observó remisión parcial (> 50% de mejoría en todos los parámetros renales anormales) en el 80% de los pacientes a los 3.5 meses, también se documentó asociado a la remisión en 7 de 10 pacientes, incremento del nivel de complemento y reducción del título de anticuerpos anti-DNA de doble cadena

IIb
[E: Shekelle]
Boletis JN, 2009

E

Un ensayo clínico abierto, evaluó los efectos clínicos e inmunológicos de la administración de rituximab en 22 pacientes con LES activo con afección renal (nefritis lúpica Clase III y IV) refractarios a tratamiento convencional. Se observó reducción en la actividad de la enfermedad en 90% de los pacientes ($p < 0.05$, Índice MEX-SLEDAI) reducción en proteinuria ($p < 0.05$) a los 2 y 3 meses de empleo de rituximab. Sin embargo, no observaron efectos sobre los niveles de complemento y niveles de auto anticuerpos $p > 0.05$

Ila
[E: Shekelle]
Vigna-Perez, 2006

E

Un estudio retrospectivo evaluó la eficacia de rituximab para lograr remisión en 12 pacientes con glomerulonefritis refractaria (6 pacientes con recaída y en 2 pacientes como tratamiento de inducción de la remisión. La respuesta renal global se observó en el 60% de los pacientes, mientras que la respuesta es nula en pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresiva

III
[E: Shekelle]
Melander C, 2009

E

La administración de rituximab en combinación con ciclofosfamida parece ser efectiva y segura en el tratamiento de pacientes con nefritis lúpica proliferativa (Clases III y IV) resistente a tratamiento convencional. A seis meses de seguimiento en 7 pacientes, se observó: reducción en el índice de actividad SLEDAI $p = 0.0022$, disminución significativa en el título de anticuerpos anti-DNA de doble cadena $p = 0.035$, reducción en los niveles de anticuerpos anti-C1q $p = 0.016$, mejoría en los hallazgos post-biopsia con disminución del índice de actividad $p = 0.002$

Ila
[E: Shekelle]
Gunnarson I, 2007

R

La administración de rituximab (375 mg/m² semanalmente por 4 semanas) puede ser considerada como una alternativa terapéutica en pacientes con nefritis lúpica activa y refractaria a tratamiento convencional

B
[E: Shekelle]
Vigna-Perez, 2006

4.4.2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO COMPLEMENTARIO

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E Existe una clara asociación entre reducción de la presión arterial y reducción del grado de albuminuria</p>	<p>1++ Diagnosis and management of chronic kidney disease SIGN, 2008</p>
<p>E Una presión arterial sistólica > 130 mmHg se asocia significativamente con progresión a enfermedad renal crónica en pacientes no diabéticos con proteinuria > 1 grado/día</p>	<p>1++ Diagnosis and management of chronic kidney disease SIGN, 2008</p>
<p>R Se debe controlar y vigilar la presión arterial para retrasar el deterioro de la tasa de filtración glomerular y el grado de proteinuria</p>	<p>A Diagnosis and management of chronic kidney disease SIGN, 2008</p>
<p>E Los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores de receptor de angiotensina reducen la tasa de progresión de microalbuminuria a macroalbuminuria y reducen el grado de proteinuria</p>	<p>1++ Diagnosis and management of chronic kidney disease SIGN, 2008</p>
<p>E Los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina reducen el riesgo de progresión a enfermedad renal terminal</p>	<p>1+ Diagnosis and management of chronic kidney disease SIGN, 2008</p>
<p>E La combinación de inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA) con bloqueadores de receptor de angiotensina reduce el grado de proteinuria en mayor proporción que la administración de IECA solo.</p>	<p>1++ Diagnosis and management of chronic kidney disease SIGN, 2008</p>
<p>R Los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores del receptor de angiotensina son los fármacos de elección para reducir proteinuria en pacientes no diabéticos que tienen enfermedad renal crónica y proteinuria</p>	<p>A Diagnosis and management of chronic kidney disease SIGN, 2008</p>

R

Durante la administración combinada de inhibidores de enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores del receptor de angiotensina, es necesario evitar el uso de dosis subóptimas y vigilar los niveles séricos de potasio

A
Diagnosis and management of chronic kidney disease
SIGN, 2008

E

La dislipidemia puede contribuir a la progresión de enfermedad renal crónica debido a aterosclerosis intrarrenal o toxicidad directa sobre las células renales

1+
Diagnosis and management of chronic kidney disease
SIGN, 2008

E

El empleo de estatinas puede retrasar la progresión a enfermedad renal crónica. Existe evidencia de un efecto renoprotector independiente de la reducción de lípidos y un efecto anti-inflamatorio adicional

1-/4
Diagnosis and management of chronic kidney disease
SIGN, 2008

E

En población sin enfermedad renal crónica la terapia con estatinas reduce la incidencia a 5 años de eventos coronarios y enfermedad vascular cerebral en cerca de 20% por cada mmol/litro de reducción en el nivel de lipoproteínas de baja densidad

1-/4
Diagnosis and management of chronic kidney disease
SIGN, 2008

R

Se recomienda la administración de estatinas: pravastatina 40 mg/día, atorvastatina 10 mg/día, en pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 1 a III (tasas de filtración glomerular leve o moderadamente disminuidas)

B
Diagnosis and management of chronic kidney disease
SIGN, 2008

4.4.3 RECURRENCIA DE NEFRITIS LÚPICA EN EL PACIENTE POSTTRANSPLANTADO Y FACTORES QUE AFECTAN EL DESENLACE DEL RIÑÓN TRANSPLANTADO

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E</p> <p>Existe evidencia de que la recurrencia de la nefritis lúpica en pacientes post-transplantados es del 1 al 8.5%. Esta proporción difiere con relación a la etnia y a las indicaciones para realizar una segunda biopsia en las distintas poblaciones estudiadas</p>	<p>IIb/III [E: Shekelle] Stone JH, 1998 Grimbert P, 1998 Goral S, 2003 Bunnpradist S, 2006</p>

E

Un estudio retrospectivo señala que la sobrevida del injerto renal en pacientes con nefritis lúpica post-transplantados es peor en comparación con un grupo control de pacientes post-tranplantados de riñón debido a otras causas. No obstante, los hallazgos son controversiales debido a sesgos y limitaciones de los estudios y el pobre control de variables potencialmente confusoras, por lo que se requiere un estudio de seguimiento longitudinal

III
[E: Shekelle]
Chelamcharla M, 2007
Chelamcharla M, 2008

E

Un estudio retrospectivo evaluó el desenlace del paciente con LES con afección renal post-transplantado en comparación con otros pacientes con enfermedad renal terminal que requirieron trasplante renal. Se documento mediante un análisis multivariado, control de confusores y evaluación del tratamiento inmunosupresor, que el desenlace de falla del injerto es equivalente entre los pacientes postransplantados con lupus y sin lupus.

III
[E: Shekelle]
Bunnapradist S, 2006

E

Un estudio observacional analítico, señala que la sobrevida del injerto a 5 años en pacientes con LES que reciben trasplante de donador cadavérico es del 68% y la del paciente que recibe trasplante de donador vivo es del 78%. Mientras que la sobrevida del paciente a 5 años del paciente que recibe trasplante de donador cadavérico es del 85% y la de los que reciben trasplante de donador vivo es del 92%

III
[E: Shekelle]
Bunnapradist S, 2006

E

Algunos autores sugieren que la actividad de la enfermedad en pacientes con LES se reduce una vez que se presenta enfermedad renal terminal, adjudicándose como posibles mecanismos: depresión de la inmunidad celular y humoral como consecuencia de la uremia y el empleo de inmunosupresores

III
[E: Shekelle]
Yu TM, 2008

E

Un estudio retrospectivo no mostro diferencia estadísticamente significativa entre la frecuencia de infección en pacientes con nefropatía lúpica post-transplantados en comparación con un grupo control de sujetos post-transplantados por otras causas (39.1% vs 51.1%, $p=0.427$). Sin embargo, en el grupo con LES, la infección más frecuente se localizo a nivel urinario y fue de tipo bacteriano

III
[E: Shekelle]
Yu TM, 2008

E

En pacientes con nefropatía lúpica y trasplante renal, la necrosis avascular es una complicación frecuente. La causa es multifactorial; sin embargo, se asocia con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos así como el empleo de dosis altas de esteroides

III
[E: Shekelle]
Yu TM, 2008

E

Un número de 3 o más embarazos pretransplante incrementa el riesgo de falla del injerto (Hazard ratio (HR) IC 95% 1.54[1.11-2.16], $p < 0.05$)

III
[E: Shekelle]
Tang H, 2008

E

Existe evidencia de que la edad (HR 1.01, $p < 0.005$), la raza, específicamente Afroamericanos (HR 1.55, $p < 0.001$) y, el sobrepeso (HR 1.01, $p < 0.001$) se asocian con falla del injerto

III
[E: Shekelle]
Tang H, 2008

E

Se sugiere que los pacientes sometidos a diálisis peritoneal pre-transplante tienen una disminución en el riesgo de falla del injerto (HR 0.49, $p < 0.001$) comparados con los sometidos a hemodiálisis. Por otra parte, se ha documentado que los pacientes que se someten a diálisis durante menos de un año tienen un mejor desenlace post-transplante en comparación con aquellos que sustituyen la función renal por más de un año

III
[E: Shekelle]
Tang H, 2008
Bunnapradist S, 2006

E

Un estudio retrospectivo muestra que el antecedente de un trasplante previo incrementa el riesgo de falla del injerto y muerte del receptor (HR 2.29, $p < 0.001$; HR 3.59, $p < 0.001$, respectivamente)

III
[E: Shekelle]
Tang H, 2008

R

Previo a la sustitución de la función renal, mediante trasplante renal en un paciente con nefritis lúpica, se deben considerar los siguientes aspectos: se han observado mejores resultados post-transplante cuando se realiza trasplante renal de donador vivo, la presencia de síndrome de anticuerpos antifosfolípido secundario incrementa el riesgo de trombosis, es ideal lograr condiciones clínicas apropiadas del paciente antes del trasplante (control de hipertensión arterial, dislipidemia y alteraciones metabólicas)

D
[E: Shekelle]
Ponticelli C, 2005

4.5 CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

4.5.1 CRITERIOS TÉCNICO MÉDICOS DE REFERENCIA

4.5.1.1 REFERENCIA AL SEGUNDO NIVEL DE ATENCIÓN

4.5.1.2 REFERENCIA AL TERCER NIVEL DE ATENCIÓN

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
 <p>Se debe referir a segundo nivel a todo paciente que requiera: confirmar el diagnóstico de nefritis lúpica, evaluar actividad y severidad de la enfermedad, establecer el plan de manejo, seguimiento de respuesta y toxicidad de los fármacos empleados</p>	<p>D [E: Shekelle] Kumar A, 2002</p>
 <p>Se debe referir a tercer nivel a aquel paciente refractario a tratamiento convencional, embarazo, afección de órgano mayor sin respuesta a tratamiento, exacerbaciones frecuentes de la enfermedad y situaciones especiales como procesos infecciosos graves</p>	<p>Buena Práctica</p>

4.5.2 CRITERIOS TÉCNICO MÉDICOS DE CONTRARREFERENCIA

4.5.2.1 CONTRARREFERENCIA AL SEGUNDO NIVEL DE ATENCIÓN

4.5.2.2 CONTRARREFERENCIA AL PRIMER NIVEL DE ATENCIÓN

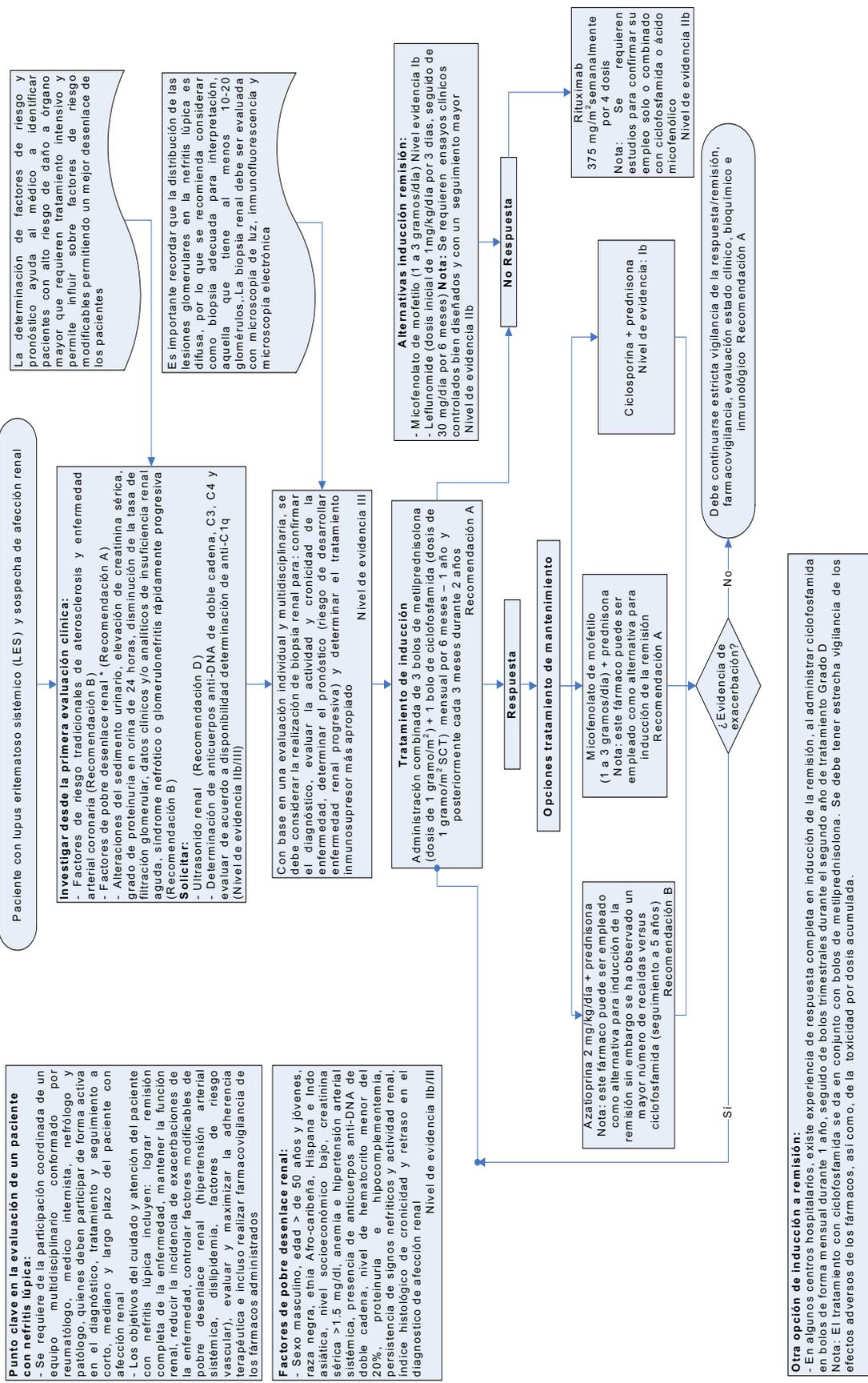
Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
 <p>Se debe realizar contrarreferencia de un tercer a segundo nivel, a aquel paciente con nefritis lúpica leve-moderada que requiera continuar administración intravenosa de inmunosupresores con base en un plan de tratamiento establecido, aquellos con comórbidos asociados y controlados y aquellos que requieran seguimiento y control estrecho de actividad de la enfermedad después de un fracaso terapéutico</p>	<p>Buena Práctica</p>
 <p>Se debe realizar contrarreferencia a primer nivel de atención de aquellos pacientes con diagnóstico confirmado que tienen respuesta a tratamiento, sin toxicidad debido al empleo de fármacos inmunosupresores y con un plan de control y seguimiento definido</p>	<p>Buena Práctica</p>

4.6 TIEMPO ESTIMADO DE RECUPERACIÓN Y DÍAS DE INCAPACIDAD

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
	El paciente con nefropatía lúpica activa y evidencia clínica de hipertensión arterial sistémica de difícil control y síndrome nefrótico, se otorgara incapacidad entre 14 y 28 días, con la finalidad de establecer control y vigilancia de la presión arterial así como de las alteraciones metabólicas y cardiovasculares asociadas al síndrome nefrótico	Buena Práctica
	El paciente con nefropatía lúpica activa que esté en tratamiento mensual con bolos de metilprednisolona y ciclofosfamida mensual y presenta efectos secundarios a éstos fármacos requerirá incapacidad entre 3 y 5 días dependiendo de la magnitud de los mismos	Buena Práctica

ALGORITMO

Algoritmo 1. Evaluación diagnóstica y terapéutica del paciente adulto con nefritis lúpica



5. DEFINICIONES OPERATIVAS

Actividad/recaída: denota incremento en la actividad de la enfermedad después de un período substancial de mejoría con el tratamiento establecido. Actividad renal se relaciona a exacerbación de los síntomas clínicos con incremento en la creatinina sérica, proteinuria o hematuria, o disminución de la depuración de creatinina, atribuibles a actividad de la enfermedad.

Actividad/exacerbación proteinúrica: incremento persistente en proteinuria superior a 0.5–1.0 gramo/día después que se ha alcanzado una respuesta completa o elevación del doble del nivel de proteinuria cuando los valores son mayores de 1 gramo/día después de alcanzar una respuesta parcial

Actividad/exacerbación proteinúrica: incremento o recurrencia de un sedimento urinario activo (incremento de hematuria con o sin reaparición de cilindros celulares) con o sin incremento concomitante de proteinuria. Usualmente se asocia a deterioro de la función renal

Inducción: período de tratamiento intensivo que tiene el objetivo de alcanzar mejoría clínica significativa y respuesta sostenida en un paciente con enfermedad activa

Mantenimiento: período de tratamiento posterior a la administración de un tratamiento de inducción que tienen el objetivo de mantener al paciente libre de actividad de la enfermedad

Remisión: estabilización o mejoría de la función renal, resolución de las anomalías del sedimento urinario (ausencia de hematuria y cilindros celulares), proteinuria < 1 gramo/día y normalización de C3, por al menos 6 meses

Respuesta: estabilización o mejoría de la función renal, disminución $\geq 50\%$ de la hematuria (menos de 10 eritrocitos por campo) y cambio significativo en la proteinuria (disminución $\geq 50\%$ si el rango basal era nefrótico, pero menos de 3 gramo/día; ≤ 1 gramo/día si el nivel basal era no nefrótico), por al menos 6 meses

Remisión o respuesta completa (EULAR, 2009): sedimento urinario inactivo, disminución de la proteinuria (< 0.2g/d) y función renal normal o estable (10% de filtrado glomerular si previamente era anormal)

Remisión o respuesta parcial (EULAR, 2009): sedimento urinario inactivo, proteinuria de <0.5g/d y función renal normal (filtrado glomerular de >90mL/min) o estable (deterioro de <10% si previamente era anormal)

Términos morfológicos

Difusa: Lesión que afecta > 50% del glomérulo

Focal: Lesión que afecta < 50% del glomérulo

Global: Lesión que afecta más de la mitad del penacho glomerular

Segmentaria: Lesión que afecta menos de la mitad del penacho glomerular

Hiper celularidad mesangial: al menos tres células mesangiales por área mesangial

Proliferación Endocapilar: hiper celularidad endocapilar debido al número incrementado de células mesangiales, células endoteliales, Infiltrado monocitario, causantes del estrechamiento de la luz del capilar glomerular

Proliferación extracapilar o medias lunas: proliferación extracapilar de más de dos capas de células que ocupan un cuarto o más de la circunferencia capsular glomerular

Cariorrexis: presencia de pinocitosis y fragmentación nuclear

Necrosis: fragmentación o disrupción de la membrana basal glomerular, a menudo asociado con la presencia de material rico en fibrina

Trombos hialinos: material intracapilar eosinofílico de consistencia homogénea que por medio de inmunofluorescencia ha demostrado depósitos inmunes

Proporción de glomérulos afectados: indica el porcentaje de glomérulos afectados por la nefritis lúpica, incluyendo los esclerosados, pero con exclusión de glomérulos isquémicos con inadecuada perfusión, debida a patología vascular independiente de la nefritis lúpica

6. ANEXOS

6.1 PROTOCOLO DE BÚSQUEDA

Se formularon preguntas clínicas concretas y estructuradas según el esquema paciente-intervención-comparación-resultado (PICO) sobre el diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica en el paciente mayor de 18 años.

Se estableció una secuencia estandarizada para la búsqueda de Guías de Práctica Clínica (GPC), a partir de las preguntas clínicas formuladas sobre el diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica en el paciente mayor de 18 años en las siguientes bases de datos: Fistera, Guidelines Internacional Networks, Practice Guideline, National Guideline Clearinghouse, New Zealand Clinical Guidelines Group, Primary Care Clinical Practice Guidelines y Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

El grupo de trabajo seleccionó guías de práctica clínica con los siguientes criterios:

- Idioma inglés y español
- Metodología de medicina basada en la evidencia
- Consistencia y claridad en las recomendaciones
- Publicación reciente
- Libre acceso

Como resultado de la búsqueda no se encontraron guías de práctica clínica con una metodología de medicina basada en evidencia, por lo que se realizó una búsqueda sistematizada en Pubmed, Ovid, Trip Database, HINARI OMS y Cochrane Library Plus utilizando los términos y palabras claves: “lupus nephritis in adults” “diagnosis and treatment of lupus nephritis”.

La búsqueda se limitó a revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos clínicos controlados, estudios observacionales descriptivos y analíticos (cohorte, casos y controles, transversales) y Consensos Nacionales e Internacionales de Colegio Americano de Reumatología y EULAR. Los artículos seleccionados fueron en idioma inglés y español, publicados a partir del 1985.

En caso de controversia de la información y resultados reportados en los estudios, las diferencias se discutieron en consenso y se empleo el formato de juicio razonado para la formulación de recomendaciones. Se marcaron con el signo ✓ y recibieron la consideración de práctica recomendada u opinión basada en la experiencia clínica y alcanzada mediante consenso.

6.2 SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Criterios para gradar la evidencia

El concepto de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) fue desarrollado por un grupo de internistas y epidemiólogos clínicos, liderados por Guyatt, de la Escuela de Medicina de la Universidad McMaster en Canadá. En palabras de Sackett, “la MBE es la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes individuales” (Evidence-Based Medicine Working Group 1992, Sackett et al, 1996).

En esencia, la MBE pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, siendo su objetivo disponer de la mejor información científica disponible -la evidencia- para aplicarla a la práctica clínica (Guerra Romero et al, 1996)

La fase de presentación de la evidencia consiste en la organización de la información disponible según criterios relacionados con las características cualitativas, diseño y tipo de resultados de los estudios disponibles. La clasificación de la evidencia permite emitir recomendaciones sobre la inclusión o no de una intervención dentro de la GPC (Jovell AJ et al, 2006)

Existen diferentes formas de gradar la evidencia (Harbour R et al, 2001) en función del rigor científico del diseño de los estudios pueden construirse escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, a partir de las cuales pueden establecerse recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria (Guyatt GH et al, 1993). Aunque hay diferentes escalas de gradación de la calidad de la evidencia científica, todas ellas son muy similares entre sí.

A continuación se describen las escalas de evidencia para las referencias utilizadas en esta guía y de las GPC utilizadas como referencia para la adopción y adaptación de las recomendaciones.

CUADRO I. LA ESCALA MODIFICADA DE SHEKELLE Y COLABORADORES

Clasifica la evidencia en niveles (categorías) e indica el origen de las recomendaciones emitidas por medio del grado de fuerza. Para establecer la categoría de la evidencia utiliza números romanos de I a IV y las letras a y b (minúsculas). En la fuerza de recomendación letras mayúsculas de la A a la D.

Categoría de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Ia. Evidencia para meta-análisis de los estudios clínicos aleatorios	A. Directamente basada en evidencia categoría I
Ib. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorios	
IIa. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoriedad	B. Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I
IIb. Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte	
III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	C. Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías I o II
IV. Evidencia de comité de expertos, reportes opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	D. Directamente basadas en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías II, III

Modificado de: Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. BMJ 1999; 3:18:593-59

EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics

Categoría de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Metaanálisis de ensayos clínicos controlados	A Basados en evidencia categoría 1 o 2 sin problemas en la validez de la evidencia
Ensayos clínicos controlados	B Basados en evidencia categoría 1 o 2 pero con algunas limitaciones en la validez de la evidencia o categorías 3 o 4 sin mayor problemas en la validez de las evidencias
Metaanálisis de estudios epidemiológicos	
Estudios controlados prospectivos o estudios de cohorte cuasiexperimental (no aleatorios)	C Basados en evidencia categoría 5 o 6 sin mayores problemas o limitaciones en la validez de la evidencia
Estudios controlados no prospectivos: transversal, cohorte retrospectiva, casos y controles	D Basados en evidencia categoría 3-6 con importantes limitaciones en las validez de las evidencias o bien opinión de expertos
Estudios no controlados	

Fuente: Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. Ann Rheum Dis. 2008;67:195-205

Nivel de Evidencia	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos
4	Opinión de expertos
Grados de Recomendación	
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos
B	Un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 2 ++, directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 1 ++ ó 1+
C	Un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 2 + directamente aplicables a la población diana de la guía que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2 ++
D	Evidencia de nivel 3 ó 4; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2+
✓	Consenso del equipo redactor

6.3 Clasificación o escalas de la Enfermedad

Cuadro I. Clasificación morfológica de la nefritis lúpica de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS)

Clase I Normal	Glomérulo normal
	Ningún hallazgo por todas las técnicas
	Normal por microscopia de luz, pero evidencia de depósitos por microscopia electrónica e inmunofluorescencia
Clase II Nefropatía mesangial	Proliferación mesangial o hiper celularidad leve
	Proliferación mesangial moderada
III Glomerulonefritis proliferativa, focal (y segmentaria)	Lesiones necrozantes activas
	Lesiones activas y esclerosantes
	Lesiones esclerosantes
IV Glomerulonefritis proliferativa difusa	
	Sin lesiones segmentarias
	Con lesiones necrozantes activas
	Con lesiones activas y esclerosantes
V Glomerulonefritis membranosa difusa	
	Glomerulonefritis membranosa pura
	Asociada con lesiones clase II
	Asociada con lesiones clase III
VI Glomerulonefritis esclerosante avanzada	Asociada con lesiones clase IV

Fuente: Weening JJ, D'agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. J Am Soc Nephrol 2004;15:241-250

Cuadro II. Índices de actividad y cronicidad

Índice de actividad (lesiones con score 0- 3 + con un puntaje máximo de 24 puntos)
Anormalidades glomerulares
Hiper celularidad: Proliferación endocapilar con compromiso glomerular capilar (0-3)
Exudado leucocitario: leucocitos polimorfonucleares en el glomérulo (0-3)
Cariorrhexis/necrosis fibrinoide: (0-3 x 2): cambios necrotizantes en el glomérulo
Medias lunas (0-3 x2): células epiteliales proliferativas y monocitos en la cápsula de Bowman
Depósitos hialinos subendoteliales: Material PAS positivo o eosinófilico o trombos hialinos asas de alambre (0-3)
Anormalidades tubulointersticiales
Inflamación intersticial: infiltrado leucocitario (predominantemente células mononucleares) entre los túbulos (0-3)
Índice de cronicidad (lesiones con score 0-3+ con un puntaje máximo de 12 puntos)
Anormalidades glomerulares
Esclerosis glomerular: colapso y fibrosis de penacho glomerular (0-3)
Medias lunas fibrosas: Capas de tejido fibroso de la cápsula de Bowman (0-3)
Anormalidades tubulointersticiales
Atrofia tubular: Engrosamiento de la membranas basales tubulares, degeneración tubular epitelial con separación de túbulos residuales (0-3)
Fibrosis intersticial: depósito de tejido conectivo entre los túbulos (0-3)

Fuente: Grande JP and Balow. Renal biopsy in lupus nephritis. Lupus 1998;7:611-617

Cuadro III. Clasificación de Nefritis Lúpica (NL) de la Sociedad Internacional de Nefrología/Sociedad de Patología Renal/2003

Clase	Hallazgos	
Clase I Nefritis lúpica con cambios Mesangiales Mínimos	Glomérulos normales en microscopía óptica, depósitos inmunes mesangiales en inmunofluorescencia	
Clase II Nefritis Lúpica Mesangial proliferativa	Hiper celularidad mesangial de cualquier grado o expansión de la matriz mesangial por microscopía de luz, con depósitos inmunes mesangiales. Pueden observarse depósitos aislados subepiteliales o subendoteliales visibles por inmunofluorescencia o microscopía electrónica, pero no por microscopía de luz	
Clase III Nefritis Lúpica Focal	Focal activa o inactiva. Glomerulonefritis extra o endocapilar segmentaria o global, que afecta <50% de todo el glomérulo, típicamente con depósitos inmunes focales subendoteliales, con o sin alteraciones mesangiales	
	(A)	Lesiones activas: nefritis lúpica proliferativa focal
	(A/C)	Lesiones activas y crónicas: nefritis lúpica proliferativa focal y esclerosante
Clase IV Nefritis lúpica difusa	(C)	Lesiones crónicas inactivas con esclerosis glomerular: nefritis lúpica focal esclerosante
	Activa o inactiva difusa. Glomerulonefritis extra o endocapilar segmentaria o global, que compromete $\geq 50\%$ de todo el glomérulo, típicamente con depósitos inmunes subendoteliales difusos, con o sin alteraciones mesangiales. Esta clase se divide en nefritis lúpica (NL) segmentaria difusa (VI-S) cuando $\geq 50\%$ de los glomérulos comprometidos tienen lesiones segmentarias y en nefritis lúpica difusa global (IV-G) donde $\geq 50\%$ de los glomérulos comprometidos tienen lesiones globales. Segmentaria se define como una lesión glomerular que compromete menos de la mitad del penacho glomerular. Esta clase incluye casos con depósitos difusos en asas de alambre, pero con leve proliferación glomerular o sin ella	
	Clase IV-S (A)	Lesiones activas: NL proliferativa difusa segmentaria
	Clase IV-G (A)	Lesiones activas: NL proliferativa difusa global
	Clase IV-S	Lesiones activas y crónicas: NL proliferativa y esclerosante difusa segmentaria
	(A/C)	Lesiones activas y crónicas: Lesiones activas y crónicas: NL proliferativa y esclerosante difusa global
Clase IV-S (C)	Lesiones inactivas crónicas con esclerosis :NL esclerosante difusa segmentaria	
Clase IV-G (C)	Lesiones inactivas crónicas con esclerosis: NL esclerosante difusa global	
Clase V Nefritis lúpica membranosa	Depósitos inmunes subepiteliales segmentarias o globales o sus secuelas morfológicas por microscopía de luz, microscopía electrónica o inmunofluorescencia con o sin alteraciones mesangiales. NL clase V puede ocurrir en combinación con clase III o IV, en tal caso pueden diagnosticarse ambas La NL clase V muestra esclerosis avanzada	
Clase VI Nefritis lúpica eclerosante avanzada	$\geq 90\%$ de los glomérulos están esclerosados globalmente sin actividad residual	

Fuente: Tomado de Seshan S, Jennette Ch. Renal Disease in Systemic Erythematosus With Emphasis on Classification of Lupus Glomerulonephritis. Arch Pathol Lab Med 2009;133:233-248

Cuadro IV. Factores de riesgo de mala respuesta terapéutica en la nefritis lúpica

Etnia africana
Retraso en el inicio de la terapia inmunosupresora
Pobre cumplimiento del tratamiento
Deterioro en el nivel de creatinina sérica
Síndrome nefrótico grave
Hipertensión arterial sistémica al inicio
Sedimentos en medias luna
Alto grado de cronicidad en la histología renal

Fuente: Ramírez JG, Cejas PC, Rubio ER, et al. Tratamiento de inducción en la nefritis lúpica Tipo IV. *Semin Fund Esp Reumatol* 2008;9:105-110

Cuadro V. Hallazgos más probables en la biopsia renal según los datos clínicos y serológicos

Proteinuria (g/día)	Sedimento	Creatinina plasmática	Hipertensión arterial	Datos serológicos	Hallazgo más probable
Negativa	Inactivo	Normal	No	No relevantes	Riñón normal Glomerulonefritis mesangial/ Glomerulonefritis proliferativa focal (nefritis silente)
Negativa	Activo	Normal	No	No relevante	Glomerulonefritis mesangial
< 1 gramo	Inactivo	Normal	No	Inactivo	Glomerulonefritis mesangial
< 1 gramo	Activo	Normal	No	Activo	Glomerulonefritis mesangial/ Glomerulonefritis proliferativa focal
> 3 gramos	Activo	Normal o elevada	Sí o no	Activo	Glomerulonefritis proliferativa focal, proliferativa difusa y membranosa
1 a > 3 gramos	Inactivo	Normal	No	Inactivo	Glomerulonefritis membranosa
Variable	Variable	Elevada	Sí	aCL/AL/ + DHL elevada	Microangiopatía trombótica renal
Variable	Activo	Elevada	Sí	Activo	Glomerulonefritis necrotizante extracapilar
Negativa	Leve hematuria y/o leucocituria	Elevada	Sí o no	Activo	Nefritis intersticial
1 a 3 gramos	Inactivo	Elevación mantenida	Sí o no	Inactivo	Esclerosis renal

aCL=anticuerpos anticardiolipina, AL= anticoagulante lúpico, creatinina elevada= >1.4mg/dL, datos serológicos activos= anticuerpos anti-DNA fuertemente positivos, C y C4 disminuidos, GN= glomerulonefritis, sedimento activo= microhematuria importante con presencia de cilindros, especialmente cilindros hialinos.,

Fuente: García MA, Illera O y Zea O. Indicaciones de biopsia renal en el lupus eritematoso sistémico. *Medicine* 2000;8:1524-1527

6.4 MEDICAMENTOS

CUADRO I. MEDICAMENTOS INDICADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA NEFRITIS LÚPICA

Clave	Principio Activo	Dosis recomendada	Presentación	Tiempo (período de uso)	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
5306	Ácido micofenólico	Oral Adultos: 1 g cada 12 horas, 72 horas después de la cirugía	Tabletas Cada tableta contiene: Micofenolato de mofetilo 500 mg Envase con 50 tabletas	1 a 2 años	Temblores, insomnio, cefalea, hipertensión, hiperglucemia, hipercolesterolemia, hipofosfatemia, hipopotasemia, predispone a infecciones sistémicas, anemia, trombocitopenia, leucopenia y reacciones alérgicas	Aciclovir y ganciclovir favorecen su toxicidad, con colestaramina e hidróxido de aluminio y magnesio disminuyen su absorción y pueden afectar la eficacia de anticonceptivos hormonales	Pacientes con hipersensibilidad al mofetilo,
3461	Azatioprina	Oral. Adultos: como inmunosupresor para trasplante 1 a 5 mg / kg de peso corporal / día. Otras afecciones 3 mg / kg de peso corporal / día; la dosis se reduce, de acuerdo con la respuesta y la tolerancia	Tableta. Cada tableta contiene: Azatioprina 50 mg. Envase con 50 tabletas	6 meses a 1 año	Anorexia, náusea, vómito, pancreatitis, fiebre, leucopenia, anemia, pancitopenia, infecciones, hemorragias, hepatotoxicidad, reacciones de hipersensibilidad inmediata	Con el alopurinol se inhibe su biotransformación y aumentan sus efectos adversos. Puede antagonizar el bloqueo neuromuscular producido por pancuronio	Hipersensibilidad a la azatioprina y en pacientes previamente tratados con agentes alquilantes. Lactancia. Infecciones sistémicas

1751	Ciclofosfamida	<p>Intravenosa, oral.</p> <p>Adultos: 40 a 50 mg/kg en dosis única o en 2 a 5 dosis. Mantenimiento 2 a 4 mg/kg diario por 10 días.</p>	<p>Grageas</p> <p>Cada gragea contiene: Ciclofosfamida monohidratada equivalente a 50 mg de ciclofosfamida</p> <p>Envase con 30 ó 50 grageas.</p>	6 meses a 2 años	<p>Anorexia, náusea, vómito, estomatitis aftosa, enterocolitis, ictericia, fibrosis pulmonar, cistitis hemorrágica, leucopenia, trombocitopenia, azoospermia, amenorrea, alopecia, hepatitis</p>	<p>Fenobarbital, fenitoína, hidrato de cloral, corticoesteroides, alopurinol, cloramfenicol, cloroquina, imipramina, fenotiazinas, vitamina A, succinilcolina y doxorubicina favorecen los efectos adversos</p>	<p>Hipersensibilidad a ciclofosfamida. Mujeres embarazadas, mujeres lactando y en pacientes mielosuprimidos o con infecciones</p>
1752	Ciclofosfamida	<p>Intravenosa. La dosis parenteral de ciclofosfamida depende de la indicación terapéutica, condiciones clínicas del paciente y juicio del médico especialista</p>	<p>Solución Inyectable</p> <p>Cada frasco ámpula con liofilizado contiene: Ciclofosfamida monohidratada equivalente a 200 mg de ciclofosfamida</p> <p>Envase con 5 frascos ámpula</p>	6 meses a 2 años	<p>Anorexia, náusea, vómito, estomatitis aftosa, enterocolitis, ictericia, fibrosis pulmonar, cistitis hemorrágica, leucopenia, trombocitopenia, azoospermia, amenorrea, alopecia, hepatitis</p>	<p>Fenobarbital, fenitoína, hidrato de cloral, corticoesteroides, alopurinol, cloramfenicol, cloroquina, imipramina, fenotiazinas, vitamina A, succinilcolina y doxorubicina favorecen los efectos adversos</p>	<p>Hipersensibilidad a ciclofosfamida. Mujeres embarazadas, mujeres lactando y en pacientes mielosuprimidos o con infecciones</p>
1753	Ciclofosfamida	<p>Intravenosa. La dosis parenteral de la ciclofosfamida depende de la indicación terapéutica, de las condiciones clínicas del paciente y del</p>	<p>Solución Inyectable. Cada frasco ámpula con liofilizado contiene: Ciclofosfamida monohidratada equivalente a 500 mg de ciclofosfamida.</p>	6 meses a 2 años	<p>Anorexia, náusea, vómito, estomatitis aftosa, enterocolitis, ictericia, fibrosis pulmonar, cistitis hemorrágica, leucopenia,</p>	<p>Fenobarbital, fenitoína, hidrato de cloral, corticoesteroides, alopurinol, cloramfenicol, cloroquina, imipramina, fenotiazinas, vitamina A,</p>	<p>Hipersensibilidad a ciclofosfamida. Mujeres embarazadas, mujeres lactando y en pacientes mielosuprimidos o con infecciones</p>

4298	Ciclosporina	juicio del médico especialista	Envase con 2 frascos ampulla	6 meses a 1 año	trombocitopenia, azoospermia, amenorrea, alopecia, hepatitis	succinilcolina y doxorubicina favorecen los efectos adversos	
		Oral. Adultos y niños: 15 mg / kg de peso corporal, 4 a 12 horas antes del trasplante y durante 1 a 2 semanas del postoperatorio. Disminuir gradualmente en un 5% semanal, hasta obtener una dosis de mantenimiento de 5 a 10 mg / kg de peso corporal / día	Capsula de gelatina blanda. Cada cápsula contiene: Ciclosporina modificada o ciclosporina en microemulsión 100 mg. Envase con 50 cápsulas		Temblor, cefalea, hiperplasia gingival, náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, hipertricosis, disfunción hepática, fatiga	Con aminoglicósidos, amfotericina B, cotrimoxazol, los AINE porque aumentan la nefrotoxicidad. Con azatioprina, corticosteroides, ciclofosfamida y verapamil aumentan la inmunosupresión. Con carbamacepina, isoniacida, fenobarbital, fenitoína y rifampicina disminuyen el efecto inmunosupresor. Con ketoconazol, amfotericina B, diltiazem, eritromicina, imipenem-cilastatina, metoclopramida, prednisona, aumentan las concentraciones sanguíneas de ciclosporina	Puede causar nefrotoxicidad. Hay que diferenciar entre el rechazo del trasplante y nefrotoxicidad por ciclosporina. Deben monitorizarse todas las áreas en las que se conoce efectos adversos

4306	Ciclosporina	<p>Oral. Adultos y niños: 1.5 mg / kg de peso corporal, 4 a 12 horas antes del trasplante y durante una a dos semanas del postoperatorio. Disminuir gradualmente en un 5% semanal, hasta obtener una dosis de mantenimiento de 5 a 10 mg / kg de peso corporal / día</p>	<p>Capsula de gelatina blanda. Cada cápsula contiene: Ciclosporina modificada o ciclosporina en microemulsión 25 mg. Envase con 50 cápsulas</p>	6 meses a 1 año	<p>Temblor, cefalea, hiperplasia gingival, náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, hipertricosis, disfunción hepática, fatiga</p>	<p>Con aminoglucósidos, amfotericina B, cotrimoxazol, los AINE porque aumentan la nefrotoxicidad. Con azatioprina, corticoesteroides, ciclofosfamida y verapamil aumentan la inmunosupresión. Con carbamacepina, isoniacida, fenobarbital, fenitoína y rifampicina disminuyen el efecto inmunosupresor. Con ketoconazol, amfotericina B, diltiazem, eritromicina, imipenem-cilastatina, metoclopramida, prednisona, aumentan las concentraciones sanguíneas de ciclosporina</p>	<p>Puede causar nefrotoxicidad. Hay que diferenciar entre el rechazo del trasplante y nefrotoxicidad por ciclosporina. Deben monitorizarse todas las áreas en las que se conoce efectos adversos</p>
------	--------------	--	---	-----------------	---	---	--

4514	Leflunomida	<p>Oral. Adultos: Iniciar con dosis de carga de 100 mg / día, durante tres días. Dosis de mantenimiento: 20 mg / día</p>	<p>Comprimido. Cada comprimido contiene: Leflunomida 20 mg. Envase con 30 comprimidos</p>	6 meses a 1 año	<p>Hepatotoxicidad, sepsis, inmunosupresión, leucopenia, pancitopenia, síndrome de Stevens-Johnson</p>	<p>La administración de colestiramina o carbón activado reduce las concentraciones plasmáticas del M.I. No se recomienda la vacunación con vacunas de organismos vivos. Cuando se esté considerando la administración de alguna vacuna viva después de haber suspendido el tratamiento con leflunomida, debe tomarse en cuenta la prolongada vida media de ésta.</p>	<p>Hipersensibilidad al fármaco ó a los componentes de la fórmula. Insuficiencia hepática grave. Inmunodeficiencia grave (VIH/SIDA). Displasia de la médula ósea. Infecciones graves ó crónicas no controladas</p>
4515	Leflunomida	<p>Oral. Adultos: Iniciar con dosis de carga de 100 mg / día, durante tres días. Dosis de mantenimiento: 20 mg / día</p>	<p>Comprimido. Cada comprimido contiene: Leflunomida 100 mg. Envase con 3 comprimidos</p>	3 días	<p>Hepatotoxicidad, sepsis, inmunosupresión, leucopenia, pancitopenia, síndrome de Stevens-Johnson</p>	<p>La administración de colestiramina o carbón activado reduce las concentraciones plasmáticas del M.I. No se recomienda la vacunación con vacunas de organismos vivos. Cuando se esté considerando la administración de alguna vacuna viva después de haber suspendido el tratamiento con leflunomida, debe tomarse en cuenta la prolongada vida media de ésta.</p>	<p>Hipersensibilidad al fármaco ó a los componentes de la fórmula. Insuficiencia hepática grave. Inmunodeficiencia grave (VIH/SIDA). Displasia de la médula ósea. Infecciones graves ó crónicas no controladas</p>

476	Metilprednisolona	<p>Intramuscular. Intravenosa (lenta). Adultos: 10 a 250 mg cada 4 horas. Inicial 30 mg / kg de peso corporal; mantenimiento de acuerdo a cada caso en particular. Niños: 1 a 2 mg / kg de peso corporal / día, dividir en 4 tomas</p>	<p>Solución Inyectable. Cada frasco ampula con liofilizado contiene: Succinato sódico de metilprednisolona equivalente a 500 mg de metilprednisolona. Envase con 50 frascos ampula y 50 ampolletas con 8 ml de diluyente</p>	6 meses a 1 año	<p>Catarata subcapsular posterior, hipoplasia suprarrenal, síndrome de Cushing, obesidad, osteoporosis, gastritis, superinfecciones, glaucomas, coma hiperosmolar, hiperglucemia, catabolismo muscular, cicatrización retardada, retraso del crecimiento en niños</p>	<p>Efecto disminuido por: barbitúricos, fenitoína, rifampicina, carbamazepina, rifabutina. Aumenta riesgo de hemorragia gastrointestinal con: AINE, salicilatos, alcohol. Reduce efecto de: antidiabéticos orales, derivados cumarínicos. Aumento de hipocaliemia con riesgo de toxicidad con: amfotericina B, diuréticos eliminadores de potasio. Aumento o reducción del efecto de: anticoagulantes orales (controlar índice de coagulación). Ajustar dosis con: antidiabéticos. Vigilar signos de toxicidad de: ciclosporina. Concentración plasmática aumentada por: claritromicina, eritromicina, ketoconazol, zumo de pomelo.</p>	<p>Tuberculosis activa. Diabetes mellitus. Infección sistémica. Úlcera péptica. Crisis hipertensiva. Insuficiencia hepática y / o renal. Inmunodeprimidos</p>
-----	-------------------	--	--	-----------------	---	---	---

5433	Rituximab	Intravenosa. Adultos: 375 mg / m ² de superficie corporal / día, cada 7 días	Solución Inyectable. Cada frasco ampula contiene: Rituximab 100 mg. Envase con un frasco ampula con 10 ml	6 meses a 1 año	Vértigo, sensación de hinchazón en lengua y garganta, fiebre, escalofrío, rubicundez de cara, cefalea, prurito, náusea, vómito, respiración dificultosa, rash dérmico, fatigabilidad	<p>Efecto potenciado y/o toxicidad por: diltiazem, estrógenos.</p> <p>Riesgo de hipocaliemia con aumento de toxicidad cardíaca con: glucósidos cardiotónicos.</p> <p>Absorción oral disminuida con: colestiramina, colestipol.</p> <p>Alteración de acción en ambos con: teofilina.</p> <p>Disminuyen la respuesta inmunológica a: vacunas y toxoides.</p> <p>Antagonista del efecto de: neostigmina, piridostigmina</p>		Hipersensibilidad al fármaco o a cualquiera de los componentes de la fórmula o a las proteínas murinas
------	-----------	--	---	-----------------	--	--	--	--

5445	Rituximab	Intravenosa (infusión). Adultos: 375 mg / m ² de superficie corporal / día, cada 7 días	Solución inyectable. Cada frasco ámpula contiene: Rituximab 500 mg. Envase con un frasco ámpula con 50 ml, ó envase con dos frascos ámpula con 50 ml cada uno	6 meses a 1 año	Vértigo, sensación de hinchazón en lengua y garganta, fiebre, escalofrío, rubicundez de cara, cefalea, prurito, náusea, vómito, respiración dificultosa, rash dérmico, fatigabilidad	Actualmente existen datos limitados sobre las posibles interacciones medicamentosas con MabThera. La coadministración con metotrexato no modifica la farmacocinética de MabThera en los pacientes con artritis reumatoide.	reumatoide. Los pacientes con títulos de anticuerpos humanos anti-murinos o anti-quiméricos (HAMA/HACA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad al ser tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico. Hipersensibilidad al fármaco o a cualquiera de los componentes de la fórmula o a las proteínas murinas
------	-----------	---	--	-----------------	--	--	--

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, et al. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. II. Predictor variables for mortality. *J Rheumatol* 1995;22:1265-1270
2. Alarcon GS, McGwin G Jr., Bastian HM, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VII [correction of VIII]. Predictors of early mortality in the LUMINA cohort. LUMINA Study Group. *Arthritis Rheum* 2001;45:191-202
3. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. *Arthritis Rheum* 1999;42:1785-1796
4. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1103-1112
5. Austin HA, Muenz LR, Joycz KM, et al. Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. *Am J Med* 1983;75:382-391
6. Austin HA, Klippel JR, Balow JE, et al. Therapy of lupus nephritis: controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986;314:614-619
7. Austin HA, Boumpas DL, Vaughen EM, et al. Predicting outcome in severe lupus nephritis. Contribution of clinical histologic data. *Kidney Int* 1994;45:244-50
8. Austin HA III, Boumpas DT, Vaughan EM, et al. High risk features of lupus nephritis importance of race and clinical and histological factors in 166 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:1620-1628
9. Austin, HA. Clinical evaluation and monitoring of lupus kidney disease. *Lupus* 1998;7:618-621
10. Balow JE. Clinical presentation and monitoring of lupus nephritis. *Lupus* 2005;14:25-30
11. Bansal VK, and Beto JA. Treatment of lupus nephritis: A meta-analysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis* 1997;29:193-199
12. Bastian HM, Alarcón GS, Roseman JM, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA) XL II: factors predictive of new or worsening proteinuria. *Rheumatology* 2007;46:683-689
13. Bastian HM, Roseman JM, McGwin G, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus* 2002;11:152-160
14. Bernatsky S, Boivin J-F, Joseph L, et al. Mortality in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;54:2550-2557
15. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008;67:195-205
16. Bihl GR, Petri M and Fine DM. Kidney biopsy in lupus nephritis: look before you leap. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1749-1752
17. Boletis JN, Marinaki S, Skalioti C, et al. Rituximab and mycophenolate mofetil for relapsing proliferative lupus nephritis: a long-term prospective study. *Nephrol Dial Transplant* (serial online) 2009; Jan 29 [acceso 08 de junio de 2009] Disponible en: URL. <http://www.pubmed.org>
18. Boumpas DT, Austin HA, Vaughn EM, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimen of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992;340:741-745
19. Boumpas DT, Austin HA, Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 1: Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary, and hematologic disease. *Ann Intern Med* 1995;122:940-950
20. Boumpas DT and Balow JE. Outcome criteria for lupus nephritis trials. A critical overview. *Lupus* 1998; 7:622-629
21. Boumpas DT. Lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:55-57
22. Bumapradist S, Chung P, Peng A, et al. Outcomes of renal transplantation for recipients with lupus nephritis: analysis of the Organ Procurement and Transplantation Network database. *Transplantation* 2006;82:612-618
23. Cameron JS. Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:413-424

24. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in Systemic Lupus Erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of 1,000 patients. *European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Medicine Baltimore* 1999;78:167-175
25. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: A comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:299-308
26. Cervera R, Abarca-Costalago V, Abranovicz D, et al. Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millenium lessons from the "Euro-lupus Project". *Autoimmun Rev* 2006;5:80-86
27. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *New Engl J Med* 2004;350:971-980
28. Contreras G, Tozman E, Nahar N, et al. Maintenance therapies for proliferative lupus nephritis: mycophenolate mofetil, azathioprine and intravenous cyclophosphamide *Lupus* 2005;14:s33-s38
29. Chan RW-Y, Lai FM-M, Li EK-M, et al. Expression of chemokine and fibrosing factor messenger RNA in the urinary sediment of patients with lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2882-2890
30. Chan TM. Preventing renal failure in patients with severe lupus nephritis. *Kidney Int* 2005;94:s116-119
31. Chan TM, Li FK, Tang CS, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou nephrology study group. *N Engl J Med* 2000;343:1156-1162
32. Chan TM, Tse KC, Tang CS, et al. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1076-1084
33. Chelamcharla M, Javaid B, Baird BC, et al. The outcome of renal transplantation among systemic lupus erythematosus patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3623-3630
34. Chelamcharla M, Baird BC, Shinab FS, et al. Factors affecting kidney-transplant outcome in recipients with lupus nephritis. *Clin Transplant* 2008;2:263-272
35. Chrysochou C, Randhawa H, Reeve R, et al. Determinants of renal functional outcome in lupus nephritis. A single centre retrospective study. *Q J Med* 2008;101: 313-316
36. Faurschou M, Starklint H, Halberg P, Jacobsen S. Prognostic factors in lupus nephritis: diagnostic and therapeutic delay increases the risk of terminal renal failure. *J Rheumatol* 2006;33:1563-1569.
37. Ferro R, Medina F, Serracín D. Anti-dsDNA, Anti-Smith and Anti-La: risk factors and prognostic associated with lupus nephritis. *CIMEL* 2006;11:67-71
38. Fiehn C, Hajjar Y, Mueller K, et al. Improved clinical outcome of lupus nephritis during the past decade: Importance of early diagnosis and treatment. *Ann Rheum Dis* 2003;62:435-439
39. Fiehn, C. Early diagnosis and treatment in lupus nephritis: How we can influence the risk for terminal renal failure. *J Rheumatol* 2006;33:1464-1466
40. Font J, Ramos-Casals M, Cervera R, García-Carrasco M, et al. Cardiovascular risk factors and the long-term outcome of lupus nephritis. *Q J Med* 2001;94:19-26
41. Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, et al. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2004;43:197-208
42. García MA, Illera O y Zea O. Indicaciones de biopsia renal en el lupus eritematoso sistémico. *Medicine* 2000;8:1524-1527
43. Ginzler EM, Diamond HS, Weiner M, et al. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. I. Entry variables as predictors of prognosis. *Arthritis Rheum* 1982;25:601-611
44. Ginzler EM and Schorn K. Outcome and prognosis in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1988;14:67-78
45. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005;353:2219-2228
46. Goral S, Ynares C, Shappel SB, et al. Recurrent lupus nephritis in renal transplant recipients revisited it is no rare. *Transplantation* 2003;75:651-656

47. Gourley MF, Austin HA III, Scott D, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide alone or in combination in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;125:549-557
48. Gordon C, Jayne D, Pusey C, et al. European consensus statement on the terminology used in the management of lupus glomerulonephritis. *Lupus* 2009;18:257-263
49. Grande JP and Balow JE. Renal biopsy in lupus nephritis. *Lupus* 1998;7:611-617
50. Grimbert P, Frappier J, Bedrossian J, et al. Long-term outcome of kidney transplantation in patients with systemic lupus erythematosus: a multicenter study. *Groupe Cooperatif de Transplantation d'île de France. Transplantation* 1998;66:1000-1003
51. Grootsholten C, Ligtenberg G, Hagen EC, et al. Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial. *Kidney Int* 2006;70:732-742
52. Grootsholten C, Bajema IM, Florquin S, et al. Treatment with cyclophosphamide delays the progression of chronic lesions more effectively than does treatment with azathioprine plus methylprednisolone in patients with proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:924-937
53. Gunnarsson I, Sundelin B, Jónsdóttir T, et al. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:1263-1272
54. Hiratsuki N, Kuroiwa T, Ikeuchi A, et al. Revised classification of lupus nephritis is valuable in predicting renal outcome with an indication of the proportion of glomeruli affected by chronic lesions. *Rheumatology* 2008;47:702-707
55. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter]. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725
56. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2121-2131
57. Houssiau FA. Management of lupus nephritis: An update. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2694-2704
58. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz David, et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:3934-3940
59. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis trial comparing low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis (serial online)* 2009; Jan 20 [acceso 08 de junio de 2009] Disponible en: URL. <http://www.pubmed.org>
60. Howie AJ, Turhan N, Adu D. Powerful morphometric indicator of prognosis in lupus nephritis. *Q J Med* 2003;96:411-20
61. Illei GG, Austin HA III, Crane M, et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 2001;135:248-257
62. Johnson H, Nived O, Sturfelt G, et al. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a defined population using multiple sources of retrieval. *Br J Rheumatol* 1990;29:185-188
63. Kapitsinou PP, Boletis JN, Skopouli FN, et al. Lupus nephritis: treatment with mycophenolate mofetil. *Rheumatology* 2004;43:377-380
64. Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, et al. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. *Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Am J Kidney Dis* 2000;35:904-914
65. Korbet SM, Schwartz MM, Evans J, et al. Severe lupus nephritis: Racial differences in presentation and outcome. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:244-254
66. Kumar A. Indian Guidelines on the management of systemic lupus erythematosus. *J Indian Rheumatol Assoc* 2002;10:80-96
67. Lu F, Tu Y, Peng X, et al. A prospective multicentre study of mycophenolate mofetil combined with prednisolone as induction therapy in 213 patients with active lupus nephritis. *Lupus* 2008;17:622-629
68. Manger K, Manger B, Repp R, et al. Definition of risk factors for death, end stage renal disease, and thromboembolic events in a monocentric cohort of 338 patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2002;61:1065-1070
69. Masood S, Jayne D and Karim Y. Beyond immunosuppression –challenges in the clinical management of lupus nephritis. *Lupus* 2009;18:106-115

70. Melander C, Sallée M, Trolliet P, et al. Rituximab in severe lupus nephritis: Early B –cell depletion affects long-term renal outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:579-587
71. Miranda JM, Sánchez MA, Saavedra MA, et al. Glomerulonefritis lúpica: correlación entre resultados del examen general de orina, proteinuria de 24 horas y datos histopatológicos. *Rev Med IMSS* 2004;42:117-124
72. Mok CC, Ying KY, Tang S, et al. Predictors and outcome of renal flares after successful cyclophosphamide treatment for diffuse proliferativa lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2559-2568
73. Mok CC, Tong KH, To CH, et al. Tacrolimus for induction therapy of diffuse proliferativa lupus nephritis: An open-labeled pilot study. *Kidney Int* 2005;68:813-817
74. Moore RA and Derry S. Systematic review and meta-analysis of randomized trials and cohort studies of mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R182
75. Moroni G, et al. "Nephritis flares" are predictors of bad long-term renal outcome in lupus nephritis. *Kidney Int* 1996, 56:2047-2063
76. Moroni G, Ventura D, Riva P, et al. Antiphospholipid antibodies are associated with an increased risk for chronic renal insufficiency in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2004;43:28-36
77. Moroni G, Doria A, Mosca M, et al. A randomized pilot trial comparing cyclophosphamide and azathioprine for maintenance therapy in diffuse lupus nephritis over four years. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;9:25-32
78. Moroni G, Quaglini S, Galleli B. The long-term outcome of 93 patients with proliferativa lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:253-259
79. Moroni G, Radice A, Gammarresi G, et al. Are laboratory tests useful for monitoring the activity of lupus nephritis? A 6-year prospective study in a cohort of 228 patients with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:234-237
80. Nath KA. Tubulointerstitial changes as a major determinant in the progression of renal damage. *Am J Kidney Dis* 1992;20:1-17
81. Nezhad ST, Sepaskhah R. Correlation of clinical and pathological findings in patients with lupus nephritis: a five-year experience in Iran. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008;19:32-40
82. Oates J. Renal biopsy at the onset of clinical lupus nephritis: Can it yield useful information? *J Rheumatol* 2007;34:256-258
83. Patel M, Clarke AM, Bruce IN, et al. The prevalence and incidence of biopsy-proven lupus nephritis in the UK. Evidence of an Ethnic Gradient. *Arthritis Rheum* 2006;54:2963-2969
84. Petri M, Genovese M, Engle E, et al. Definition, incidence and clinical description of flare in systemic lupus erythematosus: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 1991;34:937-944
85. Pistiner M, Wallace DJ, Nessim S, et al. Lupus Erythematosus in the 1980s: A survey of 570 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1991;21:55-64
86. Ponticelli C and Moroni G. Renal transplantation in lupus nephritis. *Lupus* 2005;14:95-98
87. Rahman P, Gladman DD, Ibáñez D, et al. Significance of isolated hematuria and isolated pyuria in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001;10:418-423
88. Ramírez JC, Cejas PC, Rubio ER, et al. Tratamiento de inducción en la nefritis lúpica Tipo IV. *Semin Fund Esp Reumatol* 2008;9:105-110
89. Ravirajan CT, Rowse L, MacGowan JR, et al. An analysis of clinical disease activity and nephritis-associated serum autoantibody profiles in patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Rheumatology* 2001;40:1405-1412
90. Renal Disease Subcommittee of the American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria. The American College of Rheumatology Response Criteria for Proliferative and Membranous Renal Disease in Systemic Lupus Erythematosus Clinical Trials. *Arthritis rheum* 2006; 54:421-432
91. Rovin BH, Birmingham DJ, Nagaraja HN, et al. Biomarker discovery in human SLE nephritis. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* 2007;65:187-193
92. Sabry A, Abo-Zenah H, Medhat T, et al. A comparative study of two intensified pulse cyclophosphamide remission-inducing regimens for diffuse proliferativa lupus nephritis: an Egyptian experience. *Int Urol Nephrol* 2009;41:153-161

93. Schwartz MM, Korber SM and Lewis EJ. The prognosis and pathogenesis of severe lupus glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1298-1306
94. Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN 103. Diagnosis and management of chronic kidney disease. A national clinical guideline, 2008 disponible en: <http://www.sign.ac.uk>
95. Seshan SV, Jennette Ch. Renal disease in systemic lupus erythematosus with emphasis on classification of lupus glomerulonephritis. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:233-248
96. Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. *BMJ* 1999; 3:18:593-59
97. Shemesh O, Goheca I, Krris JP, Myers DB. Limitations of creatinine as a infiltration marker in glomerulonephritis patients. *Kidney Int* 1985;28:830-838
98. Shur PH: Clinical Features in SLE. In Kekkey WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB (eds): *Textbook of Rheumatology*. Philadelphia WB Saunders Company, 1993]
99. Silva FL, Andréu SJ y Ginzler EM. Tratamiento de la nefritis lúpica. *Reumatol Clin* 2008;4:140-151
100. Smith KGC, Jones RB, Burns SM, et al. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis. Remission, relapse, and re-treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:2970-2982
101. Stone JH. End-stage renal disease in lupus disease activity, dialysis and the outcome of transplantation. *Lupus* 1998;7:687-694
102. Suría S and Checa M. Mycophemolate mofetil in the treatment of lupus nephritis, in patients with failure, intolerance or relapses alter treatment with steroids and cyclophosphamide. *Nefrologia* 2007;27:460-465
103. Tang H, Chelamcharla M, Baird BC, et al. Factors affecting kidney-transplant outcome in recipients with lupus nephritis. *Clin Transplant* 2008;22:263-72
104. Tumlin J. Lupus Nephritis. Histology, Diagnosis, and Treatment. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* 2008;66:188-194
105. VanBruggen MCJ, Kramers C, Algreen B, et al. Nucleosomes and histones are present in glomerular deposits in human lupus nephritis. *Nephrol Dial Transpl* 1997;12:57-66
106. Varela D-C, Quintana G, Somers EC, et al. Delayed lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1044-1046
107. Vigna-Perez M, Hernández-Castro B, Paredes-Saharopulos O, et al. Clinical and immunological effects of Rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R83. Epub 2006 May 5.
108. Wallace DJ, Podell T, Weiner JM, et al. Lupus nephritis. Experience with 230 patients in a private practice from 1950 to 1980. *Am J Med* 1982; 72: 209-220
109. Walsh M, James M, Jayne D, et al. Mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Nephrol* 2007;2:968-975
110. Wang HY, Cui TG, Hou FF, et al. Induction treatment of proliferative lupus nephritis with leflunomide combined with prednisone: a prospective multi-centre observational study. *Lupus* 2008;17:638-644
111. Weening JJ, D'agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:241-250
112. Whittier WL, Korbet SM. Renal biopsy: update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13:661-665
113. Yee, CS, Gordon C, Dostal C, et al. EULAR randomized controlled trial of pulse cyclophosphamide and methylprednisolone versus continuous cyclophosphamide and prednisolone followed by azathioprine and prednisolone in lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2003;63:525-529
114. Yu TM, Chen YH, Lan JL, et al. Renal outcome and evolution of disease activity in Chinese lupus patients after renal transplantation. *Lupus* 2008;17:687-694
115. Zhang FS, Nie YK, Jin XM, et al. The efficacy and safety of leflunomide therapy in lupus nephritis by repeat kidney biopsy. *Rheumatol Int (serial online)* 2009; Jan 25 [acceso 08 de junio de 2009] Disponible en: URL. <http://www.pubmed.org>
116. Zhu B, Chen N, Lin Y, et al. Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1933-1942

8. AGRADECIMIENTOS

El grupo de trabajo manifiesta su sincero agradecimiento a quienes hicieron posible la elaboración de esta guía, por contribuir en la planeación, la movilización de los profesionales de salud, la organización de las reuniones y talleres, la integración del grupo de trabajo, la realización del protocolo de búsqueda y la concepción del documento, así como su solidaridad institucional.

Instituto Mexicano de Seguro Social / IMSS	
NOMBRE	CARGO/ADSCRIPCIÓN
Srita. Laura Fraire Hernández	Secretaria División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
Srita. Alma Delia García Vidal	Secretaria División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
Sr. Carlos Hernández Bautista	Mensajería División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
Lic. Cecilia Esquivel González	Edición División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE (Comisionada UMAE HE CMN La Raza)
Lic. Uri Iván Chaparro Sánchez	Edición División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE (Comisionado UMAE HO CMN Siglo XXI)

9. COMITÉ ACADÉMICO

División de Excelencia Clínica
Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad/ CUMAE
Instituto Mexicano del Seguro Social/ IMSS

Dr. Arturo Viniegra Osorio	Jefe de División
Dra. Laura del Pilar Torres Arreola	Jefa de Área de Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa de Área de Innovación de Procesos Clínicos
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Jefa de Área de Proyectos y Programas Clínicos
Dra. Rodolfo de Jesús Castaño Guerra	Jefe de Área
Dra. María Luisa Peralta Pedrero	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Antonio Barrera Cruz	Coordinador de Programas Médicos
Dr. Aidé María Sandoval Mex	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Agustina Consuelo Medécigo Micete	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Yuribia Karina Millán Gámez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Carlos Martínez Murillo	Coordinador de Programas Médicos
Lic. María Eugenia Mancilla García	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Analista Coordinador

10. DIRECTORIO

DIRECTORIO SECTORIAL Y DIRECTORIO INSTITUCIONAL

Secretaría de Salud

Dr. José Ángel Córdova Villalobos
Secretario de Salud

Instituto Mexicano del Seguro Social / IMSS

Mtro. Daniel Karam Toumeh
Director General

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado / ISSSTE

Lic. Miguel Ángel Yunes Linares
Director General

Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia / DIF

Lic. María Cecilia Landerreche Gómez Morin
Titular del organismo SNDIF

Petróleos Mexicanos / PEMEX

Dr. Jesús Federico Reyes Heróles González Garza
Director General

Secretaría de Marina

Almirante Mariano Francisco Saynez Mendoza
Secretario de Marina

Secretaría de la Defensa Nacional

General Guillermo Galván Galván
Secretario de la Defensa Nacional

Consejo de Salubridad General

Dr. Enrique Ruelas Barajas
Secretario del Consejo de Salubridad General

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Santiago Echevarría Zuno
Director de Prestaciones Médicas

Dr. Fernando José Sandoval Castellanos
Titular de la Unidad de Atención Médica

Dr. Alfonso Alberto Cerón Hernández
Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Dra. Leticia Aguilar Sánchez
Coordinadora de Áreas Médicas

11. COMITÉ NACIONAL GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Dra. Maki Esther Ortiz Domínguez Subsecretaría de Innovación y Calidad	Presidenta
Dr. Mauricio Hernández Ávila Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud	Titular
Dr. Julio Sotelo Morales Titular de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad	Titular
Mtro. Salomón Chertorivski Woldenberg Comisionado Nacional de Protección Social en Salud	Titular
Dr. Jorge Manuel Sánchez González Secretario Técnico del Consejo Nacional de Salud	Titular
Dr. Octavio Amancio Chassin Representante del Consejo de Salubridad General	Titular
Gral. De Brig. M.C. Efrén Alberto Pichardo Reyes Director General de Sanidad Militar de la Secretaría de la Defensa Nacional	Titular
Contra Almirante SSN MC Miguel Ángel López Campos Director General Adjunto Interino de Sanidad Naval de la Secretaría de Marina, Armada de México	Titular
Dr. Santiago Echevarría Zuno Director de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social	Titular
Dr. Carlos Tena Tamayo Director General Médico del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado	Titular
Dr. Víctor Manuel Vázquez Zárate Subdirector de Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos	Titular
Lic. Ma. Cecilia Amerena Serna Directora General de Rehabilitación y Asistencia Social del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia	Titular
Dr. Germán Enrique Fajardo Dolci Comisionado Nacional de Arbitraje Médico	Titular
Dr. Jorge E. Valdez García Director General de Calidad y Educación en Salud	Titular
Dr. Francisco Garrido Latorre Director General de Evaluación del Desempeño	Titular
Dra. Gabriela Villarreal Levy Directora General de Información en Salud	Titular
M. en A. María Luisa González Rétiz Directora General del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud	Titular y suplente del presidente
Dr. Franklin Libenson Violante Secretaría de Salud y Directora General del Instituto de Salud del Estado de México	Titular 2008-2009
Dr. Luis Felipe Graham Zapata Secretario de Salud del Estado de Tabasco	Titular 2008-2009
Dr. Juan Guillermo Mansur Arzola Secretario de Salud y Director General del OPD de Servicios de Salud de Tamaulipas	Titular 2008-2009
Dr. Manuel H. Ruiz de Chávez Guerrero Presidente de la Academia Nacional de Medicina	Titular
Dr. Jorge Elías Dib Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía	Titular
Act. Cuauhtémoc Valdés Olmedo Presidente Ejecutivo de la Fundación Mexicana para la Salud, A.C.	Asesor Permanente
Dr. Juan Víctor Manuel Lara Vélez Presidente de la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina, AC	Asesor Permanente
Mtro. Rubén Hernández Centeno Presidente de la Asociación Mexicana de Hospitales	Asesor Permanente
Dr. Roberto Simon Sauma Presidente de la Asociación Nacional de Hospitales Privados, A.C.	Asesor Permanente
Dr. Luis Miguel Vidal Pineda Presidente de la Sociedad Mexicana de Calidad de Atención a la Salud, A.C.	Asesor Permanente
Dr. Esteban Hernández San Román Director de Evaluación de Tecnologías en Salud del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud	Secretario Técnico