

GOBIERNO FEDERAL



SALUD

Guía de Referencia Rápida

SEDENA

SEMAR

Diagnóstico y Tratamiento de la
Nefropatía Lúpica en Pacientes
Mayores de 18 Años de Edad

GPC

Guía de Práctica Clínica

Catalogo 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

GUÍA DE REFERENCIA RÁPIDA

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

GPC

Diagnóstico y Tratamiento de la Nefropatía Lúpica en Pacientes Mayores de 18 Años de Edad

ISBN en trámite

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 ovoides 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)

FACTORES DE RIESGO

- 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.
- Son factores clínicos asociados con pobre desenlace renal: género masculino, raza negra, hipertensión arterial sistémica, tabaquismo, proteinuria e hipocomplementemia.
- La prevalencia e incidencia de nefritis lúpica es mayor en pacientes con etnia afro-caribeña e indoasiática en comparación con población caucásica.
- 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.
- El índice histológico de cronicidad es un importante predictor de desenlace de la función renal en pacientes con nefritis lúpica.
- Estudios clínico-patológicos han demostrado que el daño intersticial crónico es el mejor predictor de insuficiencia renal terminal.
- Los pacientes con glomerulonefritis proliferativa o membranosa (Clase III, IV y V de la OMS) tienen un riesgo mayor de desarrollar insuficiencia renal.
- El retraso en el diagnóstico de afección renal es uno de los principales predictores de pobre desenlace de la función renal.
- 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 \geq 50% \pm Clase V (RR 2.77 IC 95% 1.3 - 5.9, $p = 0.007$).
- 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.
- El nivel de hematocrito menor del 20% es un importante predictor de pobre desenlace de la función renal en pacientes con nefritis lúpica.
- 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, $p < 0.01$).
- 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, $p < 0.0042$).
- 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. 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.
- El género femenino y la premenopausia son factores predictores de exacerbación (actividad) de la nefritis lúpica.

- Una tasa de filtración glomerular basal reducida correlaciona con un peor desenlace de la función renal.
- La persistencia de signos nefríticos y actividad renal están asociados con un pobre desenlace renal.
- 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.
- Los anticuerpos antifosfolípido afectan de forma adversa el desenlace de la función renal debido a un incremento en el riesgo de trombosis renal. 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.
- 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).
- 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 afroamericana, tabaquismo y retraso entre la presentación de la enfermedad renal y la realización de la biopsia.

DIAGNÓSTICO

- 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.
- Durante la evaluación inicial y de seguimiento del paciente con nefritis lúpica, se recomienda investigar de forma intencionada factores de riesgo de progresión de la nefritis lúpica, tales 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.
- 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.
- 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%).
- Se 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.

- 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
- En el estudio de pacientes con sospecha 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.
- La adecuada interpretación de un examen general de orina, requiere de dos aspectos básicos: en primer lugar, un análisis inmediato de la muestra (dentro de los primeros 30 minutos), que limite el sobrecrecimiento bacteriano y, en segundo lugar, evitar la refrigeración de las muestras, debido a que se puede inducir precipitación de cristales.
- 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.
- La identificación de hematuria microscópica puede ser un indicio de una patología significativa, incluyendo infección, neoplasia u otra forma de daño renal.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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 (edad, masa muscular, etc.). Cuando se requiere de medir con precisión el filtrado glomerular, una alternativa es realizar un gamagrama con DTPA.
- El ultrasonido renal es un estudio de imagen de primera línea en la evaluación del paciente con enfermedad renal que permite identificar trastornos obstructivos, evaluar el tamaño y la simetría renal e incluso identificar la presencia de enfermedad poliquística.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

- 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.
- 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.

- 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.
- 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.
- 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)
- 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.
- 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.
- 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 uresis para valorar hematuria, control del hematocrito a las 6 y a las 24 horas.
- Las contraindicaciones para realizar biopsia renal son: absolutas (diátesis hemorrágica, hipertensión grave no controlable) y relativas (riñón único, paciente no colaborador, enfermedad renal avanzada con riñón pequeño u obstruido de forma bilateral y obesidad mórbida).
- 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.
- 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.
- 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.
- La biopsia renal de pacientes con sospecha de nefritis lúpica debe ser evaluada con microscopía de luz, inmunofluorescencia y microscopía electrónica.
- La tinción de hematoxilina y eosina es la mejor técnica para identificar células inflamatorias dentro del glomérulo y dentro del intersticio.
- La tinción de tricómico de Masson es útil para delinear la extensión de fibrosis intersticial, glomerulosclerosis, esclerosis vascular, trombo y depósitos inmunes entre las asas capilares de la membrana basal.

- 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.
- La tinción de Metenamina de plata es particularmente útil en la identificación de interrupciones de la membrana basal, reduplicaciones, engrosamiento o formación de espigas alrededor de los depósitos inmunes.
- 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.
- 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 microscopía de luz, inmunofluorescencia y electrónica.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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).
- 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.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

- 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.
- 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%), $p < 0.001$.
- 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.
- Se recomienda la administración combinada de bolos mensuales de metilprednisolona (dosis de 1 gr/m²) + bolos de ciclofosfamida (dosis de 1 gramo/m² de superficie corporal total) para lograr remisión renal y reducir la probabilidad de recaída en pacientes con nefritis lúpica.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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 ($p=0.05$).
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

- 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.
- 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.
- 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 amenorrea y herpes zoster entre micofenolato de mofetilo y azatioprina.
- 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.
- 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).
- El tratamiento con micofenolato mofetilo muestra una mayor proporción de remisión (completas y parciales), menor mortalidad, hospitalizaciones y menores efectos secundarios graves. 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%).
- 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.
- 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.
- 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).

- 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 ($p < 0.01$).
- 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).
- 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.
- 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.
- 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 mofetil en comparación al grupo que recibió ciclofosfamida ($p=0.02$).
- 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.
- 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. 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.
- 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.
- 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. Se requiere la realización de ensayos clínicos bien desarrollados antes de recomendar el uso de tacrolimus en pacientes con nefritis lúpica.

- 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, $p < 0.001$).
- 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 , $p > 0.05$).
- 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.
- 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 ($p = 0.3$).
- Un estudio observacional prospectivo, evaluó la eficacia de rituximab (4 infusiones semanales de 375 mg/m²) 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.
- 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 $p > 0.05$.
- La administración de rituximab (375 mg/m² semanalmente por 4 semanas) puede ser considerada como una alternativa terapéutica en pacientes con nefritis lupica activa y refractaria a tratamiento convencional

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

- En vista de la alta incidencia de complicaciones vasculares en pacientes con nefritis lúpica, se debe recomendar modificar hábitos dietéticos, realizar ejercicio, mantener un peso ideal, evitar el tabaquismo e iniciar un tratamiento antihipertensivo (es ideal mantener una presión arterial inferior a 125/75 mmHg) e hipolipemiante adecuado. Adicionalmente se debe procurar reducir en la medida de lo posible el empleo crónico de esteroides.
- 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
- Existe una clara asociación entre reducción de la presión arterial y reducción del grado de albuminuria.
- Una presión arterial sistólica > 130 mmHg se asocia significativamente con progresión a enfermedad renal crónica en pacientes no diabéticos con proteinuria > 1 grado/día.
- Se debe controlar y vigilar la presión arterial para retrasar el deterioro de la tasa de filtración glomerular y el grado de proteinuria.
- La dislipidemia puede contribuir a la progresión de enfermedad renal crónica debido a aterosclerosis intrarrenal o toxicidad directa sobre las células renales.

REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

ESCALAS

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

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

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
Hipercelularidad: Proliferación endocapilar con compromiso glomerular capilar (0-3)
Exudado leucocitario: leucocitos polimorfonucleares en el glomérulo (0-3)
Cariorrexis/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
	(C)	Lesiones crónicas inactivas con esclerosis glomerular: nefritis lúpica focal esclerosante
Clase IV Nefritis lúpica difusa	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 esclerosante 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. 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

