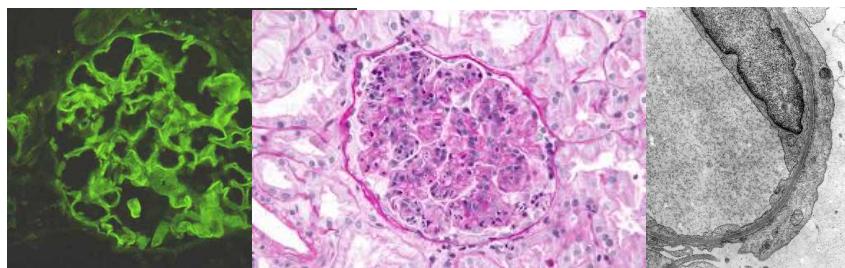

Guías de Práctica clínica en el tratamiento de las Glomerulopatías.

Uruguay.

Octubre 2014



Coordinación:

Coordinación general Dra Liliana Gadola

Comisión Programa de Prevención y Tratamiento de las Glomerulopatías (PPTG)
Dres. Oscar Noboa, Liliana Gadola, Gabriela Ottati, Francisco González-Martínez,
Hena Caorsi.

Prólogo.

Introducción y metodología

Las Glomerulopatías tienen una incidencia a nivel nacional de 58 casos ppm¹. El Programa de Prevención y Tratamiento de las Glomerulopatías (PPTG) fue creado en 1989 por el Grupo de Estudio de las Glomerulopatías del Centro de Nefrología de la Facultad de Medicina y por la Sociedad Uruguaya de Nefrología. (www.fnr.gub.uy). El Registro Uruguayo de Glomerulopatías se realiza desde 1970 en el Centro de Nefrología, y a partir de 1985, con el patrocinio de la Sociedad Uruguaya de Nefrología, incluye pacientes de todas las instituciones del país. En el año 2000, una Ordenanza Ministerial oficializó el PPTG y otorgó al Centro de Nefrología de la Facultad de Medicina, la competencia para desarrollarlo, y declaró la obligatoriedad de la comunicación al Registro de todos los casos con diagnóstico clínico de Glomerulopatía y su evolución. En 2001 la Comisión Administradora del Fondo Nacional de Recursos resolvió patrocinar el PPTG y participar en la recolección de datos. Desde el 2004 se desarrolla simultáneamente el Programa de Salud Renal, que es un registro voluntario que incluye individuos con ERC etapa 1-2 con proteinuria o etapa 3 o más y que facilita la recolección de datos de pacientes con glomerulopatías.

Entre los objetivos del PPTG se incluye el análisis de la epidemiología y la actualización del diagnóstico y tratamiento de las glomerulopatías en Uruguay.

Las principales actividades que realiza la Comisión coordinadora del PPTG son: 1. La *vigilancia epidemiológica* a través del Registro Uruguayo de Glomerulopatías (RUG) para realizar las recomendaciones pertinentes a nivel sanitario nacional, 2. Una reunión semanal (*Ateneo de Glomerulopatías*) abierta a todos los médicos del país para la discusión de la histopatología de casos clínicos y el análisis de la terapéutica recomendada, 3. La *revisión crítica de las publicaciones científicas* internacionales vinculadas a estas enfermedades, y 4. La *actualización periódica de las Pautas de Diagnóstico y Tratamiento de las Glomerulopatías* (www.nefroprevencion.com.uy) para la difusión entre los médicos del país de actualizaciones en el diagnóstico y tratamiento de las Glomerulopatías. Con este propósito, la Comisión del PPTG ha propiciado la presente actualización de las Guías Uruguayas de Práctica clínica en el diagnóstico y tratamiento de las Glomerulopatías.

En su redacción han participado nefrólogos miembros del Centro de Nefrología y colegas de Clínicas Médicas, Anatomía Patológica, Laboratorio, Hematología, Infectología, Ginecología y de Sociedades Científicas: Sociedad Uruguaya de Nefrología y de varias Sociedades Científicas afines.

Las presentes Guías están dirigidas a nefrólogos, médicos del primer nivel de atención y/o especialistas, residentes, estudiantes de medicina, así como a otros miembros del equipo de salud: enfermeros, nutricionistas, asistentes sociales. La asistencia de los pacientes con Glomerulopatías se basa en un modelo de atención con enfoque multidisciplinario, que comienza con la detección precoz por los médicos de familia y diversos especialistas, en un sistema de referencia-contrarreferencia con nefrólogo, como fue definido en la “Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de la ERC” (FNR 2013) ⁽²⁾ http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/publicaciones/FNR_guia_renal_cronica.pdf

La presente Guía es aplicable a la población adulta, tiene en cuenta los métodos diagnósticos y la medicación disponible, en el país y está basada en la evidencia bibliográfica disponible a la fecha de su realización en setiembre 2014.

Metodología de trabajo: se realizó en varias etapas que incluyó la participación en la Jornada de capacitación en el uso del Instrumento para la Evaluación de Guías de Práctica Clínica (AGREE II) ⁽³⁾

http://www.guiasalud.es/contenidos/documentos/Guias_Practica_Clinica/Spanish-AGREE-II.pdf coordinada por la Prof Agda de Medicina Preventiva y Social Dra Alicia Aleman (FNR, 2013)

En el año 2014, en el marco de las reuniones semanales en el Centro de Nefrología, con la participación de múltiples nefrólogos, se realizó

1. Análisis crítico con la herramienta AGREE de las Guías nefrológicas existentes más recientes, en particular las Guías KDIGO⁽⁴⁾ Estas Guías han sido adaptadas y actualizadas basados en la bibliografía más reciente, siguiendo las recomendaciones AGREE. El formato utilizado es similar a las Guías mencionadas e incluyen una valoración de la evidencia de acuerdo a la escala GRADE.
2. Conformación de equipos de trabajo multidisciplinarios para el análisis de cada tema/capítulo, la actualización bibliográfica y la redacción de la propuesta de Guía para cada tema en particular, así como de los breves comentarios correspondientes.
3. Presentación de las conclusiones preliminares de cada Tema / Capítulo en plenario de la Comisión del PPTG para su análisis crítico, entre julio-setiembre 2014 y elaboración de una Propuesta-borrador de las Guías.

4. Realización de una Reunión de Consenso con amplia participación de miembros de los Departamentos de la Facultad de Medicina y Sociedades Científicas participantes, para la discusión y corrección de la propuesta y aprobación de la versión definitiva (1 de octubre 2014).
5. Redacción final y difusión de las Guías Uruguayas de Práctica clínica en el Tratamiento de las Glomerulopatías.

Finalmente destacamos que estas Guías son directivas generales que, en ningún caso, sustituyen el criterio clínico del médico tratante en casos individuales.

Bibliografía.

1. Registro Uruguayo de Glomerulopatías. Informe referente a los años 2010-2012.
<http://www.nefrologia.hc.edu.uy/index.php>
2. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica. (Publicación Técnica N° 4 FNR, 2013)
http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/publicaciones/FNR_guia_renal_cronica.pdf
3. Instrumento para la Evaluación de Guías de Práctica Clínica (AGREE)
http://www.guiasalud.es/contenidos/documentos/Guias_Practica_Clinica/Spanish-AGREE-II.pdf
4. KDIGO 2012 Clinical Practice Guidelines for Glomerulonephritis. Kidney Int 2012; Suppl 2.

En la Redacción del Documento participaron Delegados de Sociedades Científicas y Departamentos de la Facultad de Medicina, Universidad de la República:

Instituciones participantes y delegados:

1. Cátedra y Centro de Nefrología (Fac. de Medicina, Univ. de la Repùblica)
 - O. Noboa, L. Gadola, M. Nin, A. Ferreiro, G. Ottati, D. Tobal, P. Larre Borges
2. Sociedad Uruguaya de Nefrología (SUN)
 - A. Alvarez
3. Departamento de Anatomía Patológica (Fac. de Medicina, Univ. de la Repùblica)
 - A. Panuncio, MH Aunchayna
4. Cátedra de Enfermedades Infecciosas (Fac. de Medicina, Univ. de la Repùblica)
 - V. Franchetz, L. Medina
5. Cátedra de Farmacología y Terapéutica (Fac. de Medicina, Univ de la Repùblica)
 - L. Cuñetti
6. Departamento y Cátedra de Ginecología (Fac. de Medicina, Univ. de la Repùblica)
 - R. Morán
7. Departamento y Cátedra de Hemoterapia (Fac. de Medicina, Univ. de la Repùblica)
 - I. Rodriguez
8. Depto de Medicina - Clínicas Médicas (Fac. de Medicina, Univ. de la Repùblica)
 - N. Bernardi, C. De los Santos, C. González, V. Zubiaurre, S. Sosa.
9. Sociedad de Medicina Interna
 - A. Danza, E. Mendez
10. Depto de Laboratorio de Patología Clínica (Fac. de Medicina, Univ de la Repùblica) y
11. Sociedad Uruguaya de Patología Clínica (SUPAC).
 - N. Rodriguez

Capítulos y Autores.

1. Lesión glomerular mínima. Baccino C, Priario A, Díaz MY.
2. Esclerohialinosis focal y segmentaria. Tobal D, Baccino C, Banchero M, Recalde C.

3. Glomerulopatía membranosa. Coitiño R, Cabrera J, Rios P, Gelabert B, Leon L, Benencio S, Sarantes R, Figueroa S, Peinado H, Ceretta M.
4. Glomerulopatía membrano-proliferativa. Seija M, Gauronas P, Villegas N, Galarraga M, Guerisoli A, Gadola L.
5. Nefropatía IgA. Gadola L, Cabrera J
6. Nefropatía lúpica. Silvariño R, Ottati G, Sottolano M, Urrestarazú A, Jaurena C, De los Santos C, Zubiaurre V, Sosa L.
7. Vasculitis sistémicas. Santiago J, Franco A, Masquil D.
8. Glomerulonefritis rápidamente progresiva. Santiago J, Franco A, Masquil D.
9. Glomerulonefritis post-infecciosa. Gadola L.
10. Profilaxis infecciosa y de efectos secundarios de tratamiento inmunosupresor. Seija M, Baccino C, Frantchez V, Ferreiro A.

CAPÍTULO 1.

Tratamiento de Lesión Glomerular Mínima.

Este capítulo describe las recomendaciones para el tratamiento de la Lesión Glomerular Mínima en adultos.

1.1: Introducción

La Lesión glomerular mínima (LGM) determina entre un 10 a 15% de los síndromes nefróticos del adulto y el 90% de los niños.¹⁻⁴ El estudio anatomicopatológico al microscopio óptico característicamente no muestra lesiones glomerulares ó muestra cambios mínimos con acentuación mesangial. La inmunofluorescencia es negativa (ó presenta C3 é IgM leves), siendo característica la pérdida de procesos podocitarios sin depósitos electrodensos al microscopio electrónico¹⁻².

Según el Registro Uruguayo de Glomerulopatías informe 2010 se trata de la cuarta Glomerulopatía primaria en mayores de 14 años biopsiada en nuestro país con una incidencia de 3.43/pmp en el período 2008-2009³

La LGM se caracteriza por responder al tratamiento corticoideo en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, las recaídas son frecuentes (62.3% a 73.1%), con 12% de pacientes corticodependientes y un 4.8% a 27% de corticoresistentes⁴.

1.2: Tratamiento inicial de LGM en adultos.

1.2.1: Se recomienda el uso de corticoesteroides como tratamiento inicial del Síndrome Nefrótico. (1C). Se sugiere prednisona a 1mg/kg/día (máximo 80mg) ó 2mg/kg a días alternos en una dosis (máximo 120 mg). (2C)

1.2.2: Se sugiere mantener la dosis inicial:

- Si existe remisión completa, por al menos 4 semanas luego de obtenida, en ausencia de intolerancia al fármaco, mínimo 8 semanas desde el inicio.
- Si no existió remisión completa y son bien tolerados se recomienda mantener prednisona a dosis iniciales, máximo 16 semanas. (2C)

1.2.3 En pacientes que remitieron se sugiere; el descenso progresivo de corticoesteroides manteniendo dicho fármaco por un período de al menos 6 meses luego de lograda la remisión. (2D)

- **Comentario.** El descenso de los corticoides se realizará en forma progresiva,

10 mg cada 10 días hasta la dosis de 30 mg/día y luego 5 mg cada cinco días. Se controlará con examen de orina y proteinuria día. La frecuencia de control será semanal durante el primer mes, mensual durante el primer año, trimestral durante el segundo año y semestral durante el tercer año. Se realizará estudio humorar de proteínas y lípidos antes de comenzar y al finalizar el tratamiento. Si persistieran alteraciones, estos estudios se repetirán cada dos meses hasta su normalización.

1.2.4: Pacientes con contraindicación relativa para corticoides: diabetes mellitus de difícil control, osteopenia severa, etc. se sugiere Inhibidores de la calcineurina (ICN) ó Ciclofosfamida v/o (2D) (ver 1.4)

1.2.5: Para pacientes que presenten una recaída (no recaedores frecuentes) sugerimos reiniciar corticoides a la dosis inicial.

• **Comentarios.**

Corticoides como tratamiento inicial en LGM

La evolución del síndrome nefrótico relacionado a LGM puede ser la remisión espontánea, sin embargo es de capital importancia el tratamiento de esta glomerulopatía dado el riesgo de complicaciones agudas y crónicas.⁵ Las complicaciones asociadas al síndrome nefrótico (infecciones, trombosis, anemia, hipotiroidismo, desmineralización ósea, desnutrición y ateromatosis) aumentan de mantenerse la nefrosis y determinan elevada morbilidad.⁶⁻⁸

El 75-80% de los adultos con LGM responde a los corticoides y alcanza la remisión completa. Sin embargo, a diferencia del paciente pediátrico esta remisión se obtiene más tarde, 50% a las 4 semanas y 10-25% a las 12 a 16 semanas.⁴⁻¹⁰

La evidencia existente acerca del tratamiento de LGM en adultos es escasa, existiendo pocos estudios controlados. Existen 2 estudios controlados multicéntricos acerca de la eficacia del uso de corticoides: A) 31 pacientes adultos LGM (20mg/día prednisona >6 meses, Black et al¹¹) demostró rápida disminución del edema, proteinuria y mejoría de la albúmina en grupo con Prednisona vs Placebo. B) 28 pacientes adultos LGM (125mg Prednisona/días alternos, Coggins¹²) demostró remisión más rápida y completa en pacientes que recibieron Prednisona. La mayoría de la evidencia reciente data de la experiencia en población pediátrica donde se reportan extensos estudios controlados randomizados y observacionales.¹³⁻¹⁴

El uso de Prednisona a días alternos demostró menor supresión adrenal y menos efectos sobre el crecimiento en niños no habiéndose demostrado dichas ventajas en adultos. Waldman et al realizan un análisis retrospectivo de 88 pacientes adultos (65 Prednisona días alternos vs 23 Prednisona diaria) no hallando diferencias en: tiempo de lograda la remisión, tiempo de primera recaída ni eventos adversos⁴

Estudios retrospectivos muestran remisión en el 80% de los pacientes a las 16 semanas de tratamiento corticoideo⁴. Dado estas observaciones y el incremento de efectos adversos secundarios al uso prolongado de corticoides, se recomiendan 16 semanas de tratamiento corticoideo antes de determinar la no respuesta al tratamiento¹⁵. El óptimo descenso corticoideo en adultos es incierto, en niños existe evidencia que su

descenso progresivo determina menor dependencia y menor número de recaídas¹⁶. Basados en reportes de series de casos en adultos, se recomienda descenso corticoideo de 5-10mg/semana luego de la remisión por un período de al menos 24 semanas^{4,17}.

Agentes alquilantes é Inhibidores de Calcineruina como tratamiento inicial de LGM

La evidencia acerca del uso de “ahorradores de corticoides” en el tratamiento inicial de LGM se basa en reportes de series de casos. Ciclofosfamida v/o y ciclosporina consiguen remisión el 75% de los pacientes¹⁸⁻²⁰.

1.3: Tratamiento de pacientes Cortico-resistentes.

1.3.1: Se recomienda re-evaluar al paciente cortico resistente en busca de otra causa de síndrome nefrótico. (Sin Grado)

- **Comentario:** Se define como *Cortico-resistente* a aquel paciente que mantenga proteinuria de rango nefrótico luego de 16 semanas de tratamiento corticoide a dosis recomendadas en 1.2.2 (Tabla I). Dada la escasa proporción de pacientes con LGM que no responden a la cortico terapia (10-20%) se recomienda re-evaluar al paciente cortico resistente en búsqueda de otra Glomerulopatía³. La Glomérulo esclerosis focal y segmentaria puede diagnosticarse erróneamente como LGM dado que se trata de una lesión focal, por lo que podría plantearse un segunda biopsia renal en caso de resistencia al tratamiento corticoideo inicial.

1.3.2: Tratamiento de los pacientes corticoresistentes Dado que la ciclofosfamida no se ha demostrado eficaz en esta situación clínica, se sugiere indicar Ciclosporina o Tacrolimus con los esquemas terapéuticos ya referidos (Sin grado).

1.4: Tratamiento de recaedores frecuentes y/o cortico dependientes con LGM.

1.4.1: Se sugiere Ciclofosfamida (CF) vía oral 2-2.5 mg/kg/día por 8 semanas. (2C) o Inhibidores de la calcineurina (ICN) (Ciclosporina 3-5 mg/kg/día ó Tacrolimus 0,05-0,1 mg/kg/día en dos dosis) por 1 a 2 años. (2C) (en pacientes que recaen con CF ó quieren preservar fertilidad).

1.4.2.1: Se sugiere iniciar descenso progresivo de ICN luego de 3 meses de alcanzada la remisión, en pacientes estables, hasta alcanzar la mínima dosis que mantenga en remisión y mantener por 1-2 años.(2C)

1.4.2.2: Se sugiere controlar el tratamiento con hemograma y niveles plasmáticos de Ciclosporina, valle (50-100 mg/ml) y pico (400-600 mg/ml), para adecuar dosis e intervalo (cada 8 o 12 hs) aunque no hay suficiente evidencia que avale niveles óptimos. Para definir momento del “pico” se sugiere realizar, al inicio, una curva de niveles plasmáticos con

determinación “valle” o tiempo 0 y luego horaria hasta 4 horas post administración. (Sin grado).

1.4.2.3: Se sugiere, en pacientes cortico-dependientes, mantener simultáneamente la mínima dosis eficaz de prednisona por 6 meses.

1.4.3: Se sugiere Micofenolato Mofetilo 500-1000 mg dos veces al día por 1 a 2 años para pacientes con contraindicaciones ó intolerancia a corticoesteroides, CF y/o ICN. (2D)

1.4.4: Se sugiere no indicar estatinas para tratar la hiperlipidemia en el episodio inicial del síndrome nefrótico ni usar IECA o ARAII en pacientes normotensos o hipotensos en esta situación (2D).

- **Comentarios: Tratamiento para pacientes corticodependientes y/o recaedores frecuentes:** La recaída de LGM en adultos es frecuente, series de casos reportan que 56%-76% de los pacientes presentan al menos una recaída luego de remitir con tratamiento corticoideo^{4,19,21}. Por otra parte, el 40% de los niños con LGM recaerán en la adultez²². En la Tabla I se presentan las definiciones de cortico dependencia (CD) y recaedor frecuente (RF). El 11%-29% de los pacientes serán recaedores frecuentes y el 14%-30% corticodependientes^{4,20-21}. Muchos estudios observacionales reportan remisión completa de 71-74% de los pacientes tratados con ciclofosfamida ó Ciclosporina.²³ Ponticelli randomizó 73 paciente adultos y niños CD/RF con síndrome nefrótico (31LGM) ciclofosfamida (2.5mg/kg/d) por 8 semana vs ciclosporina (5 mg/kg/d) 9 meses, seguidos de 3 meses en descenso. No hubo diferencias en la remisión alcanzada a los 9 meses en ambos grupos 64% (CF) y 74% (Cya). Sin embargo la evaluación a los 2 años mostró mayor pacientes en remisión en el grupo con CF (63% vs 25%)²⁴. Mak utilizó CF v/o 2-2.5mg/kg/día por 8 semanas en pacientes CR, CD y RF con LGM en su primera recaída luego de remitir con corticoides. Los cinco pacientes RF tuvieron remisión más prolongada (80% a 9.1 años media) comparado con los CD (56% tuvieron recaídas)²⁰. La probabilidad de dependencia a un fármaco se relaciona con la suspensión abrupta del mismo, principalmente con corticoides é ICN. La dosis, el nivel valle, y la duración del tratamiento con ICN es incierto aún, las recomendaciones actuales se basan en los trabajos de Meyrier et al²⁵. Se considera que 5.5mg/kg/día sería el punto de corte máximo para el uso de ciclosporina. En lo que respecta a los ICN la tasa acumulada de remisión alcanza su meseta a los 6 meses de tratamiento^{26,27}. Dada su elevada toxicidad (diabetes, vascular, renal) vinculada a niveles plasmáticos superiores al deseado y tiempo de exposición se recomienda iniciar descenso progresivo de ICN a los 3 meses de alcanzada la remisión, manteniendo la mínima dosis necesaria para permanecer en remisión al menos 1-2 años. Tacrolimus administrado 6 meses v/o mostró niveles de remisión similares a la Cya lográndose la suspensión total de CE²⁸.

Remisión reportada es de hasta el 91% a los 6 meses hasta 62% a los 2 años en pacientes CD/CR. De la misma manera que se observa con Cya, la recaída luego de discontinuar Tacrolimus comparado con CF muestra la necesidad de un descenso lento y progresivo^{30,31}. El uso de Micofenolato en adultos se remite al reporte de casos con remisión de 60% a 80% reportada^{32,33}. Existen escasos reportes del uso de Rituximab.³⁴

Tabla 1. DEFINICIONES DE CORTICO RESISTENCIA, CORTI CODEPENDENCIA Y RECAÍDAS FRECUENTES

Definiciones	
Cortico resistencia	No se consigue remisión a 16 semanas de corticoides diarios o días alternos según 1.2.2
Corti dependencia	Dos ó más recaídas durante descenso corticoide ó 2 semanas luego de discontinuados
Recaídas frecuentes	Dos ó más recaídas en 6 meses ó cuatro recaídas en 1 año de alcanzada la remisión

1.5 Tratamiento No immunomodulador en LGM

1.5.1 Hipolipemiantes:

La dislipemia que aparece en el contexto de pérdidas urinarias de proteínas durante el síndrome nefrótico asociado a lesión glomerular mínima, revertirá de forma eficaz con la remisión del síndrome nefrótico. Por lo anterior, no será necesario la introducción del hipolipemiantes si existe una respuesta rápida a los cortico esteroides. En caso de CD, CR ó RF se analizará la situación clínica pudiendo ser beneficiosa la introducción de dichos fármacos para minimizar el riesgo de enfermedad cardiovascular. No se ha demostrado mayor incidencia de patología cardiovascular a corto y largo plazo en niños con dislipemia asociada a recaídas del Síndrome nefrótico³⁵.

1.5.2 Inhibidores de la enzima conversora de Angiotensina (IECA) y Bloqueo Receptor angiotensina (ARA2)

La proteinuria en la LGM remite habitualmente de forma rápida con el tratamiento corticoide en pacientes cortico sensibles en su primer episodio. Por lo anterior, en estos casos no será necesario iniciar IECA/ARA₂.

El uso de estos fármacos podría precipitar IRA hemodinámica en los síndromes nefróticos severos dado el status intravascular de estos pacientes. Se evaluará cada caso particular siendo beneficioso su uso principalmente en aquellos que no recaedores frecuentes, CD, CR ó incluso aquellos que respondan lentamente al tratamiento corticoide.³⁶

1.5.3: Se sugiere que los pacientes que presenten IRA sean tratados con diálisis si se requiere, pero simultáneamente con los corticoides, como en un primer episodio de LGM (2D)

Bibliografía

1. Mazzuchi N, Acosta N, Caorsi H, Schwedt E, Di Martino LA, Mautone M, Gadola L, Petraglia A, Noboa O; Programa de Prevención y Tratamiento de las Glomerulopatías. Frecuencia de diagnóstico y de presentación clínicas de Glomerulopatías en Uruguay. *Nefrologia*. 2005;25(2):113-20.
2. Registro Uruguayo de Glomerulopatías. Informe referente a los años 2010-2012. <http://www.nefrologia.hc.edu.uy/index.php>
3. Noboa O,Gadola L, Caorsi H, Garau M, Acosta N, Panuncio A Auchayna M, Melesi S, Marino A, Gonzalez-Martinez F Changes in the Incidence of Glomerular Diseases in Uruguay during the Last Ten Years.. *J Am Soc Nephrol* (abstract) 2012; 23 202 A
4. Nachman PH, Jennette JC, Falk R. Primary Glomerular disease. In Brenner,BM. Editor. *The Kidney*.8. Philadelphia, PA: Elsevier,2008. P.987-1066
5. Malafronte P, Mastroianni-Kirsztajn G, Betonico GN, Romao JE Junior, Alves MA, Carvalho MF, et al. Paulista Registry of Glomerulonephritis: 5 year data report. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21 (11): 3098-105.
6. Waldman M, Crew RJ, Valeri A, Busch J, Stokes B, Markowitz G, et al. Adult Minimal-Change Disease: Clinical Characteristics, Treatment and Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(3):445-53.
7. Coggins CH. Adult minimal change nephropathy: experience of the collaborative study of glomerular disease. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1986; 97: 18–26.
8. Huang JJ, Hsu SC, Chen FF et al. Adult-onset minimal change disease among Taiwanese: clinical features, therapeutic response, and prognosis. *Am J Nephrol* 2001; 21: 28–34.
9. Radhakrishnan J, Appel AS, Valeri A et al. The nephrotic syndrome, lipids, and risk factors for cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 135–142.
10. McIntyre P, Craig JC. Prevention of serious bacterial infection in children with nephrotic syndrome. *J Paediatr Child Health* 1998; 34: 314–317.
11. Mahmoodi BK, ten Kate MK, Waanders F et al. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: results from a large retrospective cohort study. *Circulation* 2008; 117: 224–230.
12. Hogan J, Radhakrishnan J. The treatment of Minimal Change Disease in Adults. *J Am Soc Nephrol* 2013. 24: 702-711.
13. Black DA, Rose G, Brewer DB: Controlled trial with Prednisona in adults patients with the nephrotic síndrome. *BJM* 1970;3:421-426.
14. Coggins CH: Adult Minimal Change Nephropaty: Experience of the collaborative study of glomerular disease. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1986; 97:18-26.

15. Hodson EM, Willis NS, Carig JC, Corticosteroid therapy for nephrotic síndrome in children. Cochrane Database Syst Rev: CD001533, 2007
16. Gipson DS, Massengil SF, Yao L, Nagaraj S, Smoyer WE, Mahan JD, Wigfall D, Miles P, Powell L, Lin JJ, Trachman H, Greenbaum LA: Management of childhood onset nephrotic síndrome. Pediatrics 2009;124:747-757.
17. KDIGO: KDIGO Clinical practice guideline for glomerulonephritis. Kidney Int Suppl 2012;2: 183.
18. Ueda N, Chihara M, Kawaguchi S, Niimono Y. Intermittent vs long-term tapering prednisolone for initial therapy children with idiopathic nephrotic síndrome. J Pediatr 1998;112:122-126.
19. Huang JJ, Hsu SC, Chen FF, Sung JM, Wang MC. Adult-onset minimal change disease among Taiwanese: Clinical features, therapeutic response and prognosis. Am J Nephrol 2001;21:28-34.
20. Nolasco F, Cameron JS, Heywood EF, Hicks J, Ogg C, Williams DG: Adult onset minimal change nephrotic síndrome: a long-term follow-up. Kidney Int 1986;29:1215-1223.
21. Uldall PR, Feest TG, Morley AR, Tomlinson BE, Ker DN: Cyclophosphamide therapy in adults with minimal-change nephrotic síndrome. Lancet 1972;1:1250-1253.
22. Mak SK, Lo KY, Wong CY, Tong GM, Wong PN: Treatment with cyclophosphamide in elderly-onset nephrotic síndrome. Nephrol Clin Pract 2005;101: c25-c32.
23. Tse KC, Lam MF, Yip PS, Li FK, Choy BY, Lay KN, Chan TM: Idiopathic minimal change nephrotic síndrome in older adults: Steroid responsiveness and pattern of relapses. Nephrol Dial Transplant 2003;18: 1316-1320.
24. Fakhouri F, Bocquet N, Taupin P, Presne C, Landais P, Chauveau D, Knebelman B, Broyer M, Grunfeld JP, Niaudet P: Steroid-sensitive nephrotic síndrome: From childhood to adulthood. Am J Kidney Dis 2003;41:550-557.
25. Meyrier A: Treatment of idiopathic nephrosis by immunophilin modulation. Nephrol Dial Transplant 2003;18 [Suppl 6]:vi79-vi86.
26. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L et al. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. Nephrol Dial Transplant 1993; 8: 1326–1332.
27. Meyrier A, Noel LH, Auriche P, Callard P, Collaborative Group of the Société de Néphrologie: Long-term renal tolerance of cyclosporine A treatment in adult idiopathic nephrotic síndrome. Kidney Int 1994;45:1446-1456.
28. Meyrier A, Niaudet P, Brodehl J. Optimal use of Sandimmune in Nephrotic Syndrome. Springer: Berlin, Germany, 1993.
29. Meyrier A, Noel LH, Auriche P et al. Long-term renal tolerance of cyclosporin A

- treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. Collaborative Group of the Societe de Nephrologie. *Kidney Int* 1994; 45: 1446–1456.
30. Li X, Li H, Chen J et al. Tacrolimus as a steroid-sparing agent for adults with steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1919–1925.
 31. Li H, Shi X, Shen H, Li X, Wang H, Chen J, Tacrolimus vs Cyclophosphamide therapy in Chinese adults with steroid-resistant idiopathic minimal change nephropathy: A multicenter, open label, non randomized cohort trial. *Clin Ther* 2012;34:1112-1120.
 32. Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF et al. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 2002; 61: 1098–1114.146.
 33. Fujinaga S, Ohtomo Y, Hirano D et al. Mycophenolate mofetil therapy for childhood-onset steroid dependent nephrotic syndrome after long-term cyclosporine: extended experience in a single center. *Clin Nephrol* 2009; 72: 268–273.
 34. Manrique J, Cravedi P. Role of monoclonal antibodies in the treatment of immune-mediated glomerular diseases. *Nefrologia* 2014; 34(3): 388-97.
 35. Lechner BL, Bockenhauer D, Iragorri S et al. The risk of cardiovascular disease in adults who have had childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 744–748.
 36. Yalavarthy R, Smith ML, Edelstein C. Acute kidney injury complicating minimal change disease: the case for careful use of diuretics and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Nephrology (Carlton)* 2007; 12: 529–531.

CAPITULO 2.

Esclerohialinosis Focal y Segmentaria (EHFS)

Este capítulo describe las recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la EHFS con confirmación histológica.

2.1: Introducción

La EHFS constituye uno de los patrones más comunes de lesión glomerular. En nuestro medio se ha comprobado en pacientes mayores de 15 años una reducción de su incidencia en tres periodos estudiados, de 10 ppm a 4 ppm (RUG)¹. Constituye la tercera glomerulopatía primaria biopsiada en el país. El término EHFS define un patrón anatomopatológico característico en la microscopia óptica pero con múltiples etiologías posibles. Los hallazgos típicos incluyen aumento segmentario de la matriz mesangial con obliteración de los capilares, esclerosis, hialinosis, células espumosas, cicatrización segmentaria, y la adhesión entre el ovillo glomerular y la cápsula de Bowman.

La EHFS se clasifica en primaria o secundaria en función de que se identifique o no una causa responsable, lo que tiene implicancias terapéuticas. A nivel histológico, al microscopio electrónico, en la lesión primaria se observa una extensa lesión podocitaria, con esfacelo de los pies de los podocitos, en tanto que en las EHFS la lesión podocitaria es segmentaria.²

La lesión primaria se define por exclusión de cualquier otra causa identificable de la EHFS secundaria (Tabla I). Las causas secundarias de la EHFS deben ser evaluados por un análisis detallado en cada caso de la historia clínica, el examen físico, los antecedentes familiares, las imágenes renales y la histología renal, incluyendo estudios de microscopía electrónica.

2.2: Evaluación inicial de la EHFS:

2.2.1: Se debe de realizar una evaluación minuciosa para excluir formas secundarias de la EHFS. (Tabla I) (Sin Grado)

2.2.2: No está indicado formalmente la realización de estudios genéticos. (Sin Grado)

- **Comentario.** No existen datos consistentes para apoyar la indicación de estudios genéticos³ en adultos con EHFS, incluso en casos de resistencia a los esteroides. En ausencia de historia familiar de GFS la mutaciones de la NPHS1 (nefrina), NPHS2 (podocina), alpha-actinin-4, CD2AP, y TRPC-6 son detectadas en solo 0–3% de los adultos con EHFS. Además, algunos pacientes con una anomalía genética han respondido a la terapia, lo que sugiere que los resultados de los análisis genéticos no

deberían modificar las decisiones de tratamiento. La población afroamericana con EHFS es propensa a presentar mutaciones en el gen de la apolipoproteína L1 (Apo L1) y la mayoría de los pacientes se presentan con proteinuria leve. Las implicaciones terapéuticas de esta mutación son actualmente desconocidas, por lo que esta guía no sugiere pruebas de rutina para las mutaciones APOL1.

2.3: Tratamiento Inicial

2.3.1: Si se trata de una EHFS secundaria se recomienda iniciar IECA independiente del rango de proteinuria. Si no hay respuesta, y la función renal lo permite, se recomienda asociar ARA. El objetivo es disminuir la proteinuria a niveles menores a 1 g/día. Siempre se debe de tratar la causa de la EHFS, (por ejemplo obesidad o apnea del sueño) y los factores de riesgo asociados, (dislipemia, hipertensión, u otros) (Sin Grado)

- **Comentario.** El bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona está indicado para lograr control de la presión arterial y optimizar el tratamiento conservador en la EHFS y se sugiere seguir las indicaciones correspondientes a los pacientes con proteinuria persistente. Este tratamiento debe considerarse en todos los pacientes jóvenes sin comorbilidades, pero debe ser diferido en quienes presentan síndrome nefrótico hasta evaluar la respuesta al tratamiento esteroideo. Esta conducta es muy importante cuando el síndrome nefrótico es muy severo, por el mayor riesgo de lesión renal aguda. Si se indican, deberá controlarse estrictamente creatinina y potasemia.

2.3.2: Se recomienda que el tratamiento con corticoides e inmunosupresores sea considerado exclusivamente en pacientes con EHFS primaria y síndrome nefrótico.

(1C)

- **Comentario.** Los pacientes con EHFS y proteinuria persistente presentan mayor riesgo de enfermedad renal crónica progresiva con morbilidad y mortalidad cardiovascular asociada. La severidad del riesgo varía según el nivel de proteinuria y de la funcionalidad renal. El objetivo del tratamiento es obtener la remisión de la enfermedad con el control, y / o retraso de la progresión a la enfermedad renal extrema. En EHFS los resultados del tratamiento se pueden dividir en eventos renales y proteinuria. La remisión y el control de enfermedad se definen principalmente por los cambios en la proteinuria. En la mayoría de los casos de EHFS idiopática, la historia natural de la enfermedad es prolongada., Incluso en casos de remisiones completas existe una tasa

de recaída de hasta 40%. Aquellos con remisiones parciales mantienen riesgo de pérdida lenta y progresiva de la función renal. Existe un porcentaje de pacientes que no responden al tratamiento. En ellos, los posibles beneficios del tratamiento deben de balancearse frente a los riesgos de la terapia inmunosupresora elegida. El pronóstico de los pacientes con EHFS idiopática está condicionado por la severidad y la persistencia de la proteinuria. Los pacientes con proteinuria no nefrótica tienen un buen pronóstico, con una supervivencia del riñón de más del 95% luego de un seguimiento medio de 6,5 a 9,3 años. La remisión parcial con reducción de la proteinuria a rango no nefrótico, se asoció con una mejoría significativa en la supervivencia de los riñones (80% vs 40%) en comparación con los pacientes que no lograron alcanzar la remisión. Estudios observacionales han demostrado que la remisión de la proteinuria, ya sea espontáneo o inducido por el tratamiento, se asocia a una buena evolución. Análisis univariados y multivariados demuestran que el tratamiento con prednisona logra obtener remisiones. La historia natural de EHFS primaria con síndrome nefrótico es variable. Se reconocen como predictores de la evolución la magnitud de la proteinuria, el nivel de la función renal, y la extensión del daño túbulo-intersticial. La resistencia a los corticosteroides y terapia inmunosupresora es actualmente considerado el más potente predictor de evolución hacia la enfermedad renal extrema. El pronóstico es malo en pacientes que no logran consolidar una remisión, con una supervivencia renal a los 5 años promedio de 65% (60-90%) y a los 10 años una supervivencia de la función renal del 30% (25-56%).

Ver Tabla I.

2.3.2.1: Se sugiere administrar Prednisona por vía oral 1 mg/Kg/día, administrado en dosis única, con un máximo de 80 mg/día o una dosis a días alternos de 2mg/kg. La dosis máxima es de 120mg en días alternos (2C).

2.3.2.2: La duración del tratamiento a dosis plena tendrá una duración mínima de 4 semanas.

2.3.2.3: Se sugiere continuar con corticoides a dosis alta, según tolerancia o hasta lograr la remisión completa, hasta un máximo de 16 semanas (2D). Se sugiere que los corticosteroides se reduzcan de manera gradual durante un período de 6 meses después de lograr una remisión completa(2D).³ Se sugiere descender progresivamente a razón de 10 mg cada 2 semanas hasta 0.15 mg/k/día y luego descender 2.5 mg/día cada 2 a 4 semanas.

- **Comentario.** El tratamiento con corticosteroides sólo se debe considerar para los pacientes con EHFS idiopática asociados con el síndrome nefrótico. No hay datos que apoyen el tratamiento con corticosteroides en pacientes sin proteinuria

en rango nefrótico y, aunque no existen estudios controlados randomizados (RCTs) existen numerosos estudios observacionales que apoyan el uso de los corticosteroides en la EHFS cuando se asocia con proteinuria en rango nefrótico. Hasta 1985 la EHFS idiopática se consideró una enfermedad resistente a los esteroides con un mal pronóstico. Estudios observacionales realizados luego de 1985 han reportado mejores resultados y se sugirió que esta mejoría en la respuesta se asoció con una dosis inicial más alta y mayor duración del tratamiento. El tratamiento se ha modificado con duraciones de 4 a 24 meses y la dosificación de prednisona de 0,3 a 1,5 mg/kg /d. Se han reportado tasas de remisión completa van desde 28% a 74%, y tasas de remisión parcial de 0% a 50%. El tiempo promedio para completar la remisión ha sido de 3-4 meses, con un rango de hasta 8 meses. No existe consenso en el momento del inicio del tratamiento con prednisona. Se han descrito remisiones espontáneas, con tasas que oscilan entre 5% a un 23%. Las remisiones espontáneas son más probables en pacientes con lesiones tipo “tip”, con función renal conservada, y menor proteinuria. En estos pacientes, el tratamiento con prednisona podría retrasarse para valorar si la remisión espontánea ocurre con bloqueo del SRA y otros enfoques conservadores. No existen estudios que analicen riesgos o beneficios de esta aproximación.

2.3.2.4: Se sugiere que los anticalcineurínicos sean considerados como tratamiento de primera línea para pacientes con contraindicaciones relativas o intolerancia a altas dosis de corticosteroides por ejemplo diabetes con mal control, trastornos psiquiátricos y osteoporosis severa. (Sin grado)

- **Comentario.** No existen RCTs que apoyen el uso de agentes inmunosupresores alternativos como terapia de primera línea. Los pacientes que no toleran tratamiento prolongado de prednisona en dosis altas pueden beneficiarse de agentes inmunosupresores alternativos, solos o en combinación con una dosis baja de prednisona.⁴⁻⁷ En otro estudio se indicó tacrolimus como tratamiento inicial en seis pacientes comprobándose remisión en todos ellos. En un estudio aleatorizado en pacientes adultos con EHFS y síndrome nefrótico persistente se comparó la evolución de un grupo de pacientes luego de 6 meses de bloqueo del SRA con MMF (2 g/día durante 6 meses) asociado a bajas dosis de prednisona (0,5 mg / kg / día durante 8-12 semanas), con altas dosis de prednisona (1 mg / kg / d durante 12-24 semanas, seguido

por disminución de más de 8 semanas). Se observaron tasas de remisión similares en los dos regímenes, el 71% (12/17 pacientes) versus 69% (11/16 pacientes). Estos datos limitados sugieren que los pacientes que no toleran tratamiento prolongado de prednisona en dosis altas pueden beneficiarse de agentes inmunosupresores alternativos, solo o en combinación con una dosis baja de prednisona.

- **Comentario.** La insuficiencia suprarrenal (IS) secundaria a tratamientos de altas dosis por largo tiempo con glucocorticoides (GC), también denominada IS terciaria, es reversible si se discontinúan los GC en forma progresiva. De todas formas debe considerarse que estos pacientes pueden llegar a requerir aporte exógeno de GC durante una enfermedad intercurrente o durante un episodio de stress psico físico; y que la IS puede persistir por largos períodos o volverse permanente en casos aislados⁸.

2.4: Tratamiento de la recaída

2.4.1: Sugerimos que una recaída del síndrome nefrótico sea tratada de acuerdo con las recomendaciones para la recaída LGM en adultos. (2D)

- **Comentario.** Existe evidencia de muy baja calidad para guiar el tratamiento de las recaídas en la EHFS. Se sugiere seguir las pautas de recaída de LGM (ver Capítulo 1).

2.5: Tratamiento para la EHFS corticorresistentes⁹⁻¹⁵:

Se define resistencia a los Corticoides como el síndrome nefrótico que persiste después de 16 semanas de Prednisona en una dosis de 1 mg / kg / d.

2.5.1: Para EHFS cortico-resistentes (ver Tabla I), se sugiere indicar

- ✓ Ciclosporina a 3-5 mg / kg / día en dosis divididas durante al menos 6 meses. (2B), con ciclosporinemia valle objetivo 125-175 mg/dl)¹ por un año, (si el ClCr es mayor de 40 ml/min -creatininemia < 3 mg/dl- y no existen lesiones tubulointersticiales severas en la biopsia renal). Luego de un año, si hubo remisión se sugiere intentar descender dosis de ciclosporina a razón de 25% cada 2 meses. Si no hubo respuesta se suspende a los 6 meses.^{1,5,6}
- ✓ O

¹ Al inicio se sugiere realizar determinaciones horarias de ciclosporinemia post dosis (por 4 hs) para definir el tiempo del nivel “pico”. En nuestro país se plantea fraccionar la ciclosporina en 2 o 3 dosis diarias, según nivel plasmático, con objetivo de nivel valle descrito y pico entre 400-600 mg/dl, datos no publicados, asimilado al mantenimiento en pacientes trasplantados

- ✓ **Tacrolimus 0,1 a 0,2 mg/k/dia, dividido en 2 dosis, con nivel plasmático valle objetivo inicial de 5-10 ng/ml. Si remite, al año se inicia descenso progresivo con pauta similar a Ciclosporina.**
- ✓ **En ambos casos se asocia a prednisona 0,15 mg/k/dia por 4-6 meses y luego suspensión progresiva en 4 a 8 semanas.**

2.5.2: Si hay una remisión parcial o completa, se sugiere continuar con el tratamiento con Ciclosporina o Tacrolimus, por al menos 12 meses, seguido de una reducción lenta. (2D).

2.5.3: Se sugiere que los pacientes con EHFS resistente a esteroides, que no toleran la Ciclosporina, sean tratados con una combinación de Micofenolato Mofetil y dosis altas de Dexametasona¹⁶. (2C).

2.5.3 Se sugiere que en los pacientes EHFS resistentes a los esteroides que responden al Tratamiento combinado con Micofenolato Mofetil y dosis altas de Dexametasona continúen tratamiento con micofenolato mofetil. (Sin Grado).

- **Comentario.** No existe acuerdo en la literatura acerca de la definición exacta de *cortico-resistencia*.(Tabla I) Algunos autores se refieren a la necesidad de tratamiento inmunosupresor alternativo luego de 4 a 8 semanas de prednisona mientras que otros la definen como persistencia del síndrome nefrótico luego de 4 meses de prednisona a dosis de 1 mg/kg/d.

Sugerimos que se administre prednisona durante 4 meses previo a definir la resistencia. La ciclosporina es eficaz en la inducción de la remisión de la proteinuria en pacientes con EHFS corticorresistentes. Las remisiones pueden desarrollarse lentamente, y pueden tardar 3-6 meses después del inicio del tratamiento. Una remisión parcial proporciona un resultado beneficioso sustancial. Las recaídas son muy frecuentes después de la retirada de la ciclosporina. Un tratamiento más prolongado puede conducir a remisiones persistentes. Una mayor duración de la terapia y la disminución progresiva de la dosis en pacientes-ciclosporina sensible se puede utilizar en EHFS de forma similar a la que se aconseja en adultos con LGM. Existen pruebas limitadas para apoyar la eficacia de otros regímenes en pacientes con proteinuria resistente a los esteroides. Dos RCTs han demostrado que la ciclosporina es más eficaz que otros tratamientos para inducir la remisión de la proteinuria en EHFS con SNCR.^{7,9-10} En uno de los dos estudios, la ciclosporina se combina con dosis bajas de prednisona. La remisión en los dos estudios se produjo en 60% y 69%, pero la recaída después de la retirada ciclosporina ocurrió en 69% y 61%, respectivamente. Un efecto adicional al

tratamiento con ciclosporina fue un menor deterioro de la función renal, con duplicación de Creatininemia en 25% de los tratados frente a 52% de los pacientes control. Ensayos controlados³ y estudios no controlados han confirmado que el tratamiento con ciclosporina reduce la proteinuria en pacientes con EHFS. Estos estudios observacionales informaron tasas de remisión del 10 al 75%. La variación en las tasas de remisión reportadas puede depender de la definición de la resistencia a los esteroides, el uso previo de agentes alquilantes, y el uso concomitante de dosis bajas de prednisona. Las remisiones generalmente se desarrollan dentro de los 2-3 meses, pero puede tomar más tiempo (4-6 meses). Todos los estudios reportan altas tasas de recaída (60-80%). Los pacientes que responden dentro de los 6 meses a la ciclosporina en ocasiones se pueden mantener con esa medicación por períodos de años sin efectos adversos sobre la función renal; sin embargo, se puede producir un deterioro de la función renal, aunque la proteinuria haya disminuido. El deterioro de la función renal es más probable en pacientes que utilizan ciclosporina a dosis altas (4- mg / kg / día), en pacientes con FG preexistente reducida (<60 ml / min por 1,73 m²) y fibrosis tubulointersticial preexistente. Estos estudios observacionales limitados sugieren que tacrolimus puede ser una alternativa en pacientes con intolerancia a la ciclosporina,¹¹⁻¹³ pero puede determinar aumento de infecciones y alteraciones del metabolismo glucídico.

Se ha reportado también el uso de otros agentes inmunosupresores. Un estudio comparó ciclosporina a la combinación de MMF y dosis altas de dexametasona en los niños y jóvenes adultos con EHFS corticorresistentes, pero no observaron diferencia estadísticamente significativa en las tasas de remisión. Los informes de casos y pequeños estudios observacionales han reportado respuesta a los agentes alquilantes, sirolimus, y rituximab, pero no hay pruebas suficientes para apoyar el uso de cualquiera de estos agentes en pacientes con EHFS corticorresistentes.

Tabla I. Definiciones de posibles evoluciones.

Clasificación	Definición
Remisión completa	Reducción de Pru a < 0.3 g/d, creatininemia normal y albuminemia>3.5 g/dl
Remisión parcial	Reducción de Pru a 0.3 - 3.5 g/d, creatininemia estable o cambio < 25% o Reducción de Pru a < 0.3 - 3.5 g/d o >50% de basal creatininemia estable (idem)
Recaída	Pru >3.5 g/dl después de lograr en remisión completa
Cortico-dependencia	Dos recaídas durante o hasta 2 sem de completar tratamiento esteroideo
Cortico-resistencia	Pru persistente a pesar de dosis plena de prednisona por 4 meses

Bibliografía

1. Noboa O, Gadola L, Caorsi H, Garau M, González-Martínez F, Acosta N et al. Changes in the Incidence of Glomerular Diseases in Uruguay During the Last Ten Years. Abstract in ASN Meeting 2012, San Diego, USA. wwwASNonline.org/education/kidneyweek/archives/
2. Sethi S, Glasscock RJ, Fervenza FC. Focal segmental glomerulosclerosis: towards a better understanding for the practicing nephrologist. Nephrol Dial Transplant. 2014 Mar 2. [Epub ahead of print].
3. Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) Glomerulonephritis Working Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int., Suppl.* 2012; 2: 139-274.
4. Cattran DC, Rao P. Long-term outcome in children and adults with classic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 72–79.
5. Cattran D, Appel G, Hebert L, Hunsicker L, Pohl M, Wendy E Hoy, Doug R Maxwell and Cheryl L Kunis for the North America Nephrotic Syndrome Study Group. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney International* 1999; 56, 2220–2226.
6. Segarra-Medrano A, Jatem-Escalante E, Agraz-Pamplona L, Carnicer-Cáceres C, Ramos-Terrades N, Ostos-Roldán E, Quiles-Pérez MT, Arbós-Via MA. Tratamiento de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria idiopática: opciones en caso de resistencia a corticosteroides y anticalcineurínicos. *Nefrología* 2013; 33(4): 448-61.
7. Duncan N, Dhaygude A, Owen J et al. Treatment of focal and segmental glomerulosclerosis in adults with tacrolimus monotherapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 3062–3067.
8. Grossman A, Johannsson C, Quinkler M, Zelissen P. Perspectives on the management of adrenal insufficiency: clinical insights from across Europe. *European Journal of Endocrinology*, 2013; 169: 165-175.
9. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ et al. Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney Int* 2011; 80: 868–878.
10. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993; 43: 1377–1384.

11. Braun N, Schmutzler F, Lange C et al. Immunosuppressive treatment for focal segmental glomerulosclerosis in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008; CD003233.
12. Segarra et al.. Combined therapy of tacrolimus and corticosteroids in cyclosporin-resistant or -dependent idiopathic focal glomerulosclerosis: a preliminary uncontrolled study with prospective follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 655–662.
13. Choudhry S1, Bagga A, Hari P, Sharma S, Kalaivani M, Dinda A. Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2009 May;53(5):760-9.
14. Ramachandran R1, Kumar V, Rathi M, Nada R, Jha V, Gupta KL, Sakhuja V, Kohli HS. Tacrolimus therapy in adult-onset steroid-resistant nephrotic syndrome due to a focal segmental glomerulosclerosis single-center experience. *Nephrol Dial Trasp* 2014, epub april 24 (ahead of print)
15. Kronbichler A, Kerschbaum J, Fernandez-Fresnedo G, Hoxha E, Kurschat CE, Busch M, Bruchfeld A, Mayer G, Rudnicki M. Rituximab treatment for relapsing minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis: a systematic review. *Am J Nephrol.* 2014;39(4):322-30.
16. Canetta PA, Radhakrishnan J. Impact of the National Institute of Health Focal Segmental Glomerulosclerosis (NIH FSGS) clinical trial on the treatment of steroid-resistant FSGS. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28:527-34.

CAPÍTULO 3

Nefropatía Membranosa.

3.1: Introducción.

En este capítulo se tratarán las recomendaciones de la Nefropatía Membranosa Idiopática (NMI).

El diagnóstico de Nefropatía Membranosa (NM) es realizado por biopsia renal y sus rasgos más característicos son: engrosamiento de la pared capilar glomerular, celularidad glomerular normal, depósito de IgG y C3 a lo largo de la pared capilar en la immunofluorescencia y depósitos subepiteliales en la microscopía electrónica. La NM es una enfermedad típicamente de adultos (menos del 3% es encontrada en niños). La NM es la glomerulopatía primaria más frecuente en Uruguay después de la Nefropatía IgA con una tasa de incidencia de 7,91 pmp (período 2010-2012)¹. Su incidencia está aumentando (era 4,38 pmp en el período 1998-1999). Se presenta comúnmente como síndrome nefrótico. La NM es frecuente que esté asociada a un desorden subyacente (NM secundaria). La NM secundaria (NMS) es más común en niños (75%) que en adultos (25%).

3.2: Se sugiere realizar investigaciones apropiadas para excluir las formas secundarias en todos los casos de biopsia renal en los que se diagnostique una NM. (Sin Grado) (Tabla I)

- **Comentario.** El diagnóstico de NMI se realiza por exclusión de las formas secundarias, mediante una adecuada historia clínica, examen físico, test serológicos e imagenológicos y valoración de la biopsia renal (MO, IF y ME). En la NMI predomina la subclase IgG4 de IgG, mientras que en las NMS predominan las otras subclases de IgG. Es importante distinguir entre las formas idiopáticas y secundarias ya que el tratamiento en la NMS debe ir dirigido a la causa subyacente y porque el tratamiento de la NMI puede ser perjudicial para algunos casos de NMS, tanto para el paciente como para la función renal. En el año 2009 se identificó el antígeno principal de la NMI del adulto²: el receptor podocitario para la fosfolipasa A2 (PLA2R)². El 70 a 80% de los pacientes con NMI poseen anticuerpos tipo IgG4 circulantes contra PLA2R. Estos anticuerpos son muy poco frecuentes o ausentes en la NMS³. También es de utilidad identificar depósitos dominantes de IgG4 glomerular para el diagnóstico de NMI, mientras IgG1, IgG2

² Su determinación no está aún disponible en nuestro país.

y/o IgG3 predominan en las formas secundarias. Las causas más frecuentes de NMS son el lupus (especialmente en mujeres jóvenes), infecciones como hepatitis B, C y lúes, drogas (AINE, sales de oro) y enfermedades malignas (sobretodo en mayores de 65 años). (Tabla I)

Tabla I. Causas de Glomerulopatía Membranosa secundaria

Infecciones	Neoplasias	Enf. Autoinmunes	Medicamentos
Hepatitis virus B Hepatitis virus C Sífilis Lepra Sarna Malaria Esquistosomiasis	Cáncer de pulmón Mama Colon Estómago Riñón Esófago Melanoma Leucemia Linfoma (s/t no Hodgkin)	LES Conectivopatía mixta Poliartritis reumatoidea Sd. Sjögren Dermatomiositis Sarcoidosis Tiroiditis de Hashimoto Miastenia gravis S. de Guillan-Barre Snd. Antifosfolípidos Penfigoide bulloso Dermatitis herpetiforme	Penicilamina Sales de oro Captopril AINEs.

Para descartar estas etiologías, además de una anamnesis y examen físico completos, deberán solicitarse: serología y PCR virales y, según corresponda, mamografía, Fibrocolonoscopia, TAC corporal total y/o PET y autoanticuerpos.

3.3: Definiciones de Evolución:

Pronóstico: En vista de la posible toxicidad de los fármacos utilizados para el tratamiento de la nefropatía membranosa idiopática (MNI), con o sin síndrome nefrótico, la decisión de iniciar el tratamiento se basa, en parte de una comprensión de la historia natural de los pacientes no tratados, con y sin las características de síndrome nefrótico en la presentación.

3.3.1: Remisión Completa. Cuando se logra una excreción urinaria de proteínas menor de 300 mg/día o índice Proteinuria/Creatininuria (Pu/Cru) menor 300 mg/g, confirmado por dos valores separados al menos por una semana, junto con una normalización de la albuminemia y de la creatininemia.

3.3.2: Remisión Parcial. Cuando se logra una reducción de la excreción urinaria de proteínas a menos de 3500 mg/día o índice Pu/Cru menor de 3500 mg/g Y una reducción del 50% o mas de la proteinuria inicial, confirmados por dos valores separados al menos una semana, junto a mejora o normalización de la albuminemia y creatininemia estable.

3.3.3: Resistencia. Cuando no aplica ninguno de los dos anteriores.

La incidencia de la enfermedad renal crónica en fase terminal en los pacientes no tratados es de aproximadamente 14% en cinco años, el 35% a los 10 años, y 41% a los 15 años. Los

predictores más importantes del riesgo de progresión de enfermedad renal crónica (ERC): proteinuria persistente grave durante un mínimo de tres meses, un clearance de creatinina reducido en la presentación, y una disminución del aclaramiento de creatinina en el período evaluación de la proteinuria.

Otros factores de riesgo para progresión importantes son la edad mayor de 50 años, el sexo masculino y estudio histológico renal con lesiones tubulointersticiales mayores al 10%.

Se establecen categorías de riesgo para la progresión, que se utilizan para las decisiones terapéuticas y se basan en el grado de proteinuria y el aclaramiento de creatinina medida con una recolección urinaria de 24 horas.

- Bajo riesgo de progresión: la excreción de proteínas urinarias es menor de 4 g / día y con creatininemia que permanece normal durante un período de seguimiento de seis meses.
- Riesgo moderado de progresión: excreción de proteínas en orina entre 4 y 8 g / día y persiste durante más de seis meses, y clearance de creatinina mayor o igual a 80 ml/min/1,73 m² y se mantiene estable a lo largo de 6 a 12 meses de observación.
- Alto riesgo de progresión: excreción de proteína es superior a 8 g / día y persistente durante tres meses y/o clearance de creatinina a la presentación es ≤60 mL/min/1.73 m² o con creatininemia entre entre 1.5 - 3 mg/dl (considerado por la NM, excluyendo otras causas sobreagregadas de IR) o con Cl Cr que disminuye durante tres meses de observación. Asimismo se incluyen en este grupo pacientes con síndrome nefrótico intenso con albuminemia menor a 2 g/dl.

3.4: Se sugiere que antes de comenzar un tratamiento etiopatogénico se descartarán las causas secundarias (Sin Grado)

3.4.1: Pacientes con proteinuria no nefrótica sin factores de riesgo para la progresión a la insuficiencia renal: Se indicarán IECA y/o se asociarán ARA II si no hay respuesta, con el objetivo de disminuir la proteinuria a niveles menores a 1g/día (1B)³ Si no se logra este objetivo, se propone alcanzar el objetivo de remisión parcial (2B). El objetivo de presión arterial debe ser inferior a 130/80 mmHg. Se indicaran las medidas generales con especial énfasis en el tratamiento de la dislipemia, con indicación de estatinas si es necesario.

3.4.2: Pacientes con proteinuria nefrótica sin factores de riesgo para la progresión a la insuficiencia renal (Bajo riesgo de Progresión) se les indicará IECA y/o ARAII, así como medidas generales detalladas en ítem 3.4.1 buscando los objetivos señalados (1B).

³ Si se asocian IECA+ARAIID deberá controlarse aún más estrictamente creatininemia y potasemia.

3.4.3 Se recomienda iniciar terapia inmunosupresora en pacientes con NM idiopática demostrada por biopsia renal sólo en los pacientes con síndrome nefrótico Y al menos una de las siguientes condiciones:

3.4.3.1: Excreción urinaria de proteínas excede persistentemente los 4 g / día y se mantiene en más del 50% del valor basal, y no muestra disminución progresiva durante la terapia antihipertensiva y antiproteinúrica, durante un período de observación de al menos 6 meses; (1B).

3.4.3.2: La presencia de síntomas graves o potencialmente mortales relacionadas con el síndrome nefrótico (1C)

3.4.3.3: La creatinina sérica ha aumentado en un 30% o más dentro de 6 a 12 meses desde el momento del diagnóstico, pero el FG no es menor de 25-30 ml/min/1.73m² Y este cambio no se explica por complicaciones sobreimpuestas (ej, IRA por diuréticos). (2C)

3.5: No se recomienda utilizar terapia inmunosupresora en pacientes con creatinina sérica persistentemente >3,5 mg/dl (o > 309 umol /l) (o un FG < 30 ml / min / 1.73m²) y reducción del tamaño de los riñones en ecografía (< 8 cm de longitud), o con infecciones concomitantes graves y potencialmente mortales. (Sin Grado).

3.6: Terapia Inmunosupresora

3.6.1: Moderado riesgo de progresión. Terapia inicial:

3.6.1.1: Para los pacientes que permanecen en riesgo moderado de progresión y no muestran una tendencia al descenso progresivo de la proteinuria a los seis meses, se recomienda el inicio de la terapia inmunosupresora, en lugar de la observación continua (1B).

3.6.1.2: Para los pacientes de riesgo moderado con una tendencia a la disminución progresiva de la excreción de proteínas en el período de observación, pero que la proteinuria/día permanece por encima de 4 g/día, se sugiere el tratamiento inmunosupresor en lugar de la observación continua (2C).

3.6.1.3: No se recomienda la monoterapia con corticoides para la NM idiopática como terapia inicial (1B).⁴

3.6.1.4: Se sugiere que la monoterapia con MMF no sea utilizada para el tratamiento inicial de NM idiopática (2C).^{5,6}

3.6.1.5: Si se administra terapia inmunosupresora, se recomienda o bien un régimen basado en agentes alquilantes, o con inhibidores de la calcineurina (ICN), cada uno combinado con glucocorticoides, en lugar de otras terapias por un período mínimo de 6 meses (1B). La elección entre un régimen u otro está basado principalmente en la preferencia del médico y del paciente sobre los beneficios y riesgos potenciales. La terapia basada en inhibidores de la calcineurina puede ser preferible cuando se pretenda conservar a fertilidad (Sin Grado).

3.6.1.6: Si se opta por la terapia con agentes alquilantes citotóxicos, se prefiere Ciclofosfamida antes que clorambucil, debido a una menor tasa de efectos secundarios (1B). Ajustar la dosis de ciclofosfamida o clorambucil de acuerdo con la edad del paciente y al FG (Sin Grado).

3.6.1.7: En caso de utilizar agentes alquilantes se recomienda que el tratamiento inicial consista en un curso de 6 meses de alternancia de ciclos mensuales de corticoides oral e iv y agentes alquilantes orales (IB).⁷⁻¹¹

Se les indicará *el protocolo de Ponticelli modificado.*

- **Primer mes** - Metilprednisolona intravenosa 20 mg/Kg, con un máximo de 1 g/día, a pasar en 20 a 30 minutos, por tres días, seguido desde el cuarto día, por Prednisona 0.5 mg/Kg/día por 27 días.
 - **Segundo mes** - Ciclofosfamida 2 mg/Kg/día (v/o)⁴. Control semanal de leucocitos; si el número es menor de 5000/mm³ la dosis se desciende a 1 mg/Kg/día y si es menor de 3000/ mm³ se debe suspender.
 - Si no se dispone de Ciclofosfamida v/o, se hará Ciclofosfamida en bolo i/v el primer día del mes, (15 mg/Kg/dosis en 200 cc de suero fisiológico, a pasar en 2 horas con hidratación previa y posterior).
 - **Tercer y quinto mes** - igual a primer mes.
 - **Cuarto y sexto mes** - igual a segundo mes.
-
- **Comentario.** En casos en que haya contraindicación de corticoides se puede hacer Ciclofosfamida v/oral por 8 semanas o Bolos i/v mensuales, 3 meses seguidos.(Opinión). Se controlará con examen de orina y proteinuria/día. La frecuencia del control será semanal durante el tratamiento, mensual durante el primer año siguiente, trimestral durante el segundo y el tercero. Se realizará estudio humoral de proteínas y lípidos antes de comenzar y al finalizar el tratamiento.

⁴ Actualmente hay disponible en el país ciclofosfamida para administrar vía oral e intravenosa.

3.6.1.8: Si se opta por tratamiento con ICN, tanto tacrolimus como ciclosporina son similares en eficacia, con diferente perfil de efectos secundarios (2A). ¹²⁻¹⁵

3.6.1.9: Se recomienda usar ciclosporina o tacrolimus por un período de al menos 6 meses en los pacientes que cumplen los criterios para la terapia inicial y que optan por no recibir corticosteroides / alquilantes o que tienen contraindicaciones para este régimen (1C).

3.6.1.10: Se sugiere que los pacientes tratados con ICN deben interrumpir el tratamiento cuando no logran una remisión completa o parcial después 6 meses de tratamiento. (2C)

- **Comentario.** El régimen recomendado para ciclosporina es un tratamiento de al menos seis meses a una dosis de 3 a 5 mg/kg por día en dos dosis divididas para mantener los niveles valle 75-125 mg/dl con prednisona dada en días alternos (un máximo de 10 mg cada dos días) (Sin Grado).
- Si se opta por Tacrolimus para tratamiento inicial, el régimen recomendado es de 0,05 mg/kg por día en dos dosis divididas para mantener los niveles valle en sangre entre 3 y 5 mcg/l La dosis puede aumentarse a conseguir un nivel valle superior entre 5 y 8 mcg /l si no hay una reducción de la proteinuria por dos meses, siempre que la función renal no se haya deteriorado (Sin Grado).
- Se sugiere que los niveles en sangre de los ICN deben ser controlados regularmente durante el periodo de tratamiento inicial, y siempre que haya un incremento inexplicable en la Creatininemia (>20%) durante el tratamiento. (Sin Grado)

3.6.1.11: Se sugiere que la dosis de ICN deberá ser disminuida a 50% del valor inicial en un período entre 4-8 semanas, de permanecer en remisión; de no existir nefrotoxicidad relacionada a ICN se mantendrá por un tiempo mínimo de 12 meses (2C).

3.6.1.12: Se recomienda que los pacientes sean manejados de forma conservadora durante al menos 6 meses después de la finalización de un régimen de tratamiento inmunosupresor antes de ser considerado un fracaso terapéutico, a menos que el filtrado glomerular se deteriore o se presenten síntomas incapacitantes o potencialmente mortales relacionadas con el síndrome nefrótico (1C).

3.6.1.13: Los pacientes tratados con Ciclofosfamida o ICN se consideran no respondedores si no se observa una reducción sustancial de la proteinuria, remisión completa o parcial en el período de 4 a 6 meses (2C).

3.5.1.14: Entre las personas que no responden al tratamiento inicial con ciclofosfamida o

con inhibidores de la calcineurina, se sugiere el tratamiento con el otro régimen. (2C).

3.6.2: Se sugiere repetir la PBR sólo si el paciente ha experimentado una rápido deterioro de la función renal (duplicación de la creatinina sérica en 1-2 meses de observación), en ausencia de proteinuria masiva (>15 g /d). (Opinión)

Terapia Inmunosupresora

3.6.3: Alto riesgo de progresión. Terapia inicial:

3.6.3.1: En pacientes con alto riesgo de progresión se recomienda el inicio de terapia inmunosupresora sobre la conducta expectante (1B).

3.6.3.2: En los pacientes *clasificados como de alto riesgo debido a la disminución de la función renal de inicio o en seguimiento a tres meses*, se sugiere el tratamiento combinado con corticoides y un citotóxico oral diario (ciclofosfamida o clorambucil) en lugar de los ICN u otras terapias (2B).¹⁶ ⁵

- **Comentario.** El tratamiento con agentes alquilantes diario puede tener mayor riesgo de toxicidad, particularmente cuando se administra por períodos prolongados (2C) por lo que sólo estaría indicado en pacientes con clara contraindicación para corticoides.

3.6.3.3: En otros grupos de pacientes de alto riesgo (proteinuria persistente de alto grado, pero con función renal conservada), se recomienda, ya sea un tratamiento en base a citotóxicos o un régimen basado en inhibidores de la calcineurina, cada uno en combinación con glucocorticoides, en lugar de otras tratamientos (1B).

3.6.4: Tratamiento de las recaídas de Síndrome Nefrótico en adultos con NM idiopática:

- **Comentario.** La recaída ocurre entre un 25-30% de los pacientes tratados con Ciclofosfamida, y en un porcentaje aún mayor (entorno 45%) en pacientes tratados con ICN al suspender el tratamiento

3.6.4.1: Se Sugiere que las recaídas del síndrome nefrótico en NM idiopática sean tratados con la reinstauración de la misma terapia que dio lugar a la remisión inicial. (2D)

⁵ Por razones comentadas previamente, en el país preferimos ciclofosfamida en lugar de clorambucil.

3.6.4.2: Si el régimen usado inicialmente fue con Ciclofosfamida/corticoïdes por 6 meses, se sugiere que, en caso de no haber presentado efectos tóxicos o complicaciones, se repita una sola vez en las recaídas del síndrome nefrótico (2B).

3.6.4.3: Si se superó la dosis tóxica acumulativa de de Ciclofosfamida o existe toxicidad marcada por Ciclofosfamida, se sugiere rotar a esquemas en base a ICN (1B).

3.6.5: Tratamiento inicial en NM idiopática resistente

- **Comentario.** Los pacientes resistentes se definen como aquellos con enfermedad de riesgo moderado o alto que fallan a un adecuado de tratamiento con ambos regímenes (con inhibidores de la calcineurina y con ciclofosfamida, ambos más corticoïdes según planes ya reseñados).

3.6.5.1: Se sugiere que los pacientes con resistencia a la terapia inicial con agentes alquilantes/corticoïdes, sean tratados en base a ICN. (2C)

3.6.5.2: Se sugiere que pacientes con NM idiopática resistente a terapia en base a ICN pueden ser tratados con terapia en base a alquilantes/corticoïdes (2C).

3.6.6: Otros tratamientos inmunosupresores.

- **Comentario.** Existen estudios (con pocos pacientes) resistentes a terapia inicial con ICN y Alquilantes que presentan buena respuesta al Rituximab (sobre todo con FG mayor a 75 mL/min/1.73 m²) en cuanto a disminuir recaídas tanto completas como parciales, así como recuperación de la albuminemia.¹⁷⁻¹⁹ Existen actualmente en marcha estudios prospectivos multicéntricos randomizados con Rituximab como terapia inicial para NM idiopática vs ICN (MENTOR)²⁰ o junto a ICN (STARMEN)²¹.
- Existen estudios randomizados de ACTH vs esquema terapéutico Ponticelli modificado para tratamiento inicial de NM idiopática que demuestran la no inferioridad de ACTH en el descenso de la proteinuria.²² Recientemente se ha reportado que ACTH administrada en forma subcutánea 2 veces por semana fue significativa para lograr descensos de la proteinuria, mejoría de la albuminemia, de dislipemia y descenso de niveles de anticuerpos en suero contra PLA2R.²³

3.6.7: Tratamiento inmunosupresor en pacientes con NM idiopática mayores a 65 años.

- **Comentario.** Lo NM en pacientes de edad avanzada (más de 65 años) parece progresar

a la misma velocidad que los individuos más jóvenes. Sin embargo, la mayoría de los ensayos aleatorios realizados hasta la fecha tienen pocos pacientes en este rango etario, si es que los incluye.

3.6.7.1: La terapia inmunosupresora debe considerarse sólo para los que están en alto riesgo de progresión y después que de la terapia máxima conservadora ha fracasado. Un examen cuidadoso para descartar una neoplasia subyacente es obligatoria antes de considerar la terapia inmunosupresora en pacientes de edad avanzada con MN aparentemente idiopática (Sin Grado).

Bibliografía

1. Registro Uruguayo de Glomerulopatías. Informe 2010-2012. Grupo coordinador Oscar Noboa, Liliana Gadola, Hena Caorsi, Mariela Garau, Francisco Gonzalez Martinez. Patólogos que reportan al registro en el período. Nelson Acosta, Ana Panuncio, Maria Auchaina, Silvia Melesi, Carmen Gutiérrez. <http://nefrouuguay.com/cgi-sys/suspendedpage.cgi>
2. Beck LH Jr., Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, Klein JB, Salant DJ: M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 361: 11–21, 2009
3. Weisong Qin, Laurence H. Beck, Jr., Caihong Zeng, Zhaohong Chen, Shijun Li, Ke Zuo, David J. Salant, and Zhihong Liu.. Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibody in Membranous Nephropathy. Clinical Research. www.jasn.org
4. Cattran DC, Delmore T, Roscoe J et al. A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 1989; 320: 210–215.
5. Branten AJ, du Buf-Vereijken PW, Vervloet M et al. Mycophenolate mofetil in idiopathic membranous nephropathy: a clinical trial with comparison to a historic control group treated with cyclophosphamide. Am J Kidney Dis 2007; 50: 248–256.
6. Chan TM, Lin AW, Tang SC et al. Prospective controlled study on mycophenolate mofetil and prednisolone in the treatment of membranous nephropathy with nephrotic syndrome. Nephrology (Carlton) 2007; 12: 576–581.
7. Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E et al. Controlled trial Of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 1984; 310: 946–950.
8. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P et al. A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 1989; 320: 8–

9. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995; 48: 1600–1604.
10. Ponticelli C, Altieri P, Scolari F et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 444–450.
11. Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S et al. A controlled trial of cyclosporine in patients with progressive membranous nephropathy. Canadian Glomerulonephritis Study Group. *Kidney Int* 1995; 47: 1130–1135.
12. Rostoker G, Belghiti D, Ben Maadi A et al. Long-term cyclosporin A therapy for severe idiopathic membranous nephropathy. *Nephron* 1993; 63: 335–341.
13. Praga M, Barrio V, Juarez GF et al. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2007; 71: 924–930.
14. Chen M, Li H, Li XY et al. Tacrolimus combined with corticosteroids in treatment of nephrotic idiopathic membranous nephropathy: a multicenter randomized controlled trial. *Am J Med Sci* 2010; 339:233–238.
15. Howman A, Chapman TL, Langdon MM, et al. Immunosuppression for progressive membranous nephropathy: a UK randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;381:744–751.
16. Ruggenenti P, Cravedi P, Chianca A, Perna A, Ruggiero B, Gaspari F, Rambaldi A, Marasà M, Remuzzi: Rituximab in Idiopathic Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. Aug 2012; 23(8): 1416–1425.
17. Fervenza FC, Cosio FG, Erickson SB et al. Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2008; 73: 117–125.
18. Fervenza FC, Abraham RS, Erickson SB et al. Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: a 2-year study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2188–2198.
19. Fervenza, F. Mayo Clinic A Randomized Controlled Trial of Rituximab Versus Cyclosporine in the Treatment of Idiopathic Membranous Nephropathy (IMN), MEmbranous Nephropathy Trial Of Rituximab (MENTOR) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01180036.
20. Praga M, Hospital Universitario 12 de Octubre, European Multicenter and Open-Label Controlled Randomized Trial to Evaluate the Efficacy of Sequential Treatment With Tacrolimus-Rituximab Versus Steroids Plus Cyclophosphamide in Patients With Primary Membranous Nephropathy (The STARMEN Study) ClinicalTrials.gov

Identifier: NCT01955187.

21. Ponticelli C. A Randomized Pilot Trial Comparing Methylprednisolone Plus a Cytotoxic Agent Versus Synthetic Adrenocorticotrophic Hormone in Idiopathic Membranous Nephropathy.
22. Cattran D, Beck LH, Odutayo A, Sethi S, Ayalon R, Leung N, Reich H and Fervenza F: A pilot study to determine the dose and effectiveness of adrenocorticotrophic hormone (H.P. Acthar® Gel) in nephrotic syndrome due to idiopathic membranous nephropathy.

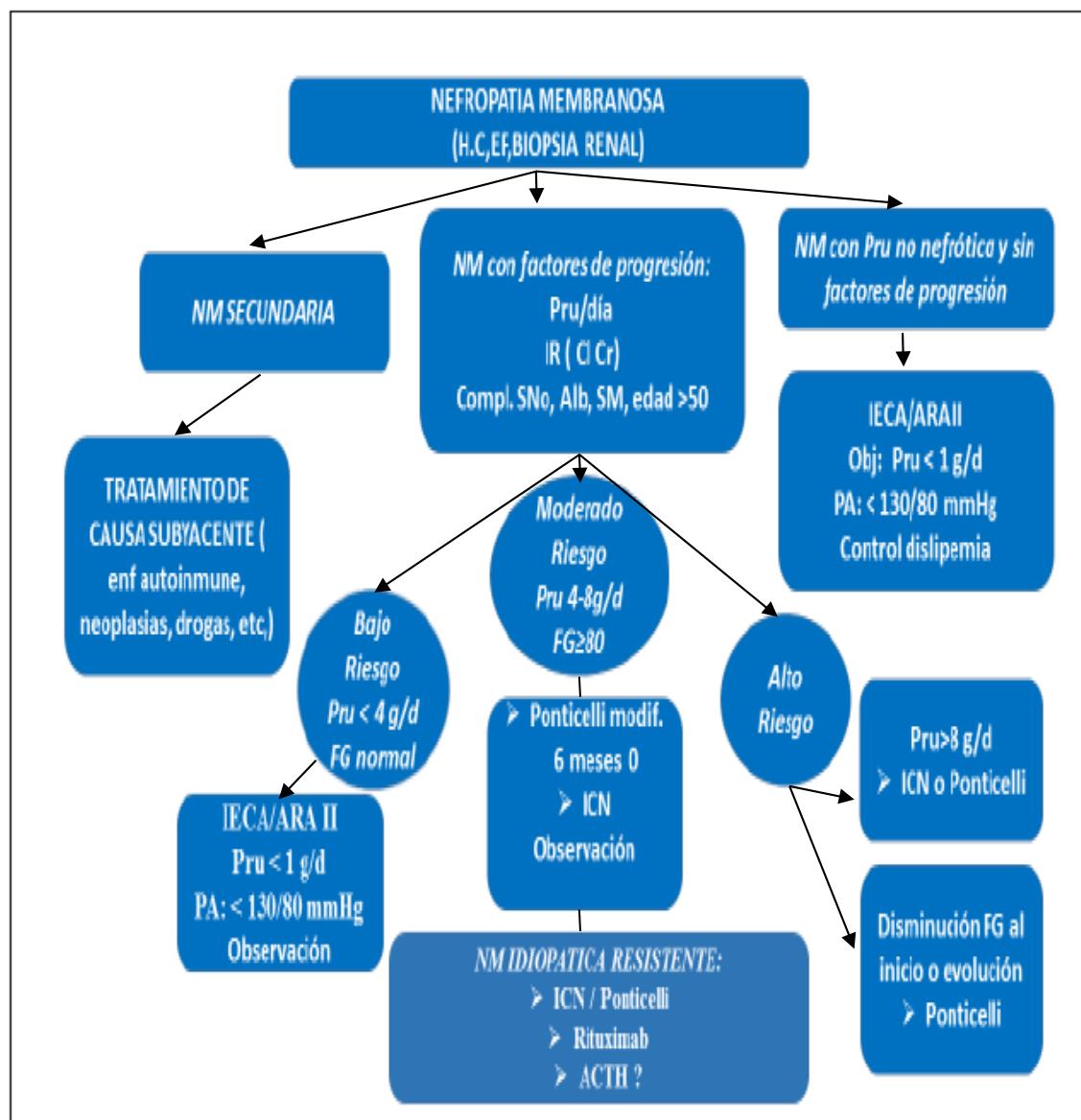


Figura 1. Algoritmo de estudio y tratamiento de la Glomerulopatía Membranosa.

CAPÍTULO 4.

Glomerulonefritis membrano-proliferativa.

4.1: Introducción.

Este capítulo describe las recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de las Glomerulonefritis membrano-proliferativa (GNMP), en el entendido de que este término designa a un patrón de lesión glomerular, observado en la biopsia renal al microscopio óptico (MO), y que en los últimos años, ha sido reclasificada, de acuerdo a los hallazgos en la inmunofluorescencia (IF) y al microscopio electrónico (ME).

La presentación clínica es similar a otras glomerulopatías, con hipertensión arterial, niveles variables de proteinuria, microhematuria y cilindros en el sedimento urinario, creatininemia normal o elevada, frecuente descenso de los niveles plasmáticos de los factores del complemento y un curso progresivo.

Los hallazgos característicos en la histología óptica a nivel glomerular son: aumento de la matriz e hipercelularidad mesangial, aumento del espesor de la pared capilar, con depósitos subendoteliales de complejos inmunes y/o factores del complemento, “atrapamiento” celular y formación de nueva membrana basal, lo que aparece como “dobles contornos”.

Este patrón de injuria se reconoce al MO, pero puede corresponder a diversos mecanismos etiopatogénicos, de manera que debe subclasicarse, para orientar el estudio diagnóstico, y por ende, el tratamiento. En los últimos años varias publicaciones, destacan la importancia de iniciar esta subclasicación, ya no en la ME como se hacía clásicamente, sino en la IF (Figura 1).^{1,2} Así las GNMP se dividirían en a) con IF positiva para Inmunoglobulinas y C3 (con activación del Complemento por la vía clásica), secundarias a infecciones, enfermedades auto-inmunes, paraneoplásicas u otras, b) con C3 dominante e IF negativa para Inmunoglobulinas (con activación de la vía alternativa del complemento) o glomerulopatías a C3. En este último grupo, según los hallazgos al ME, se encuentran la Enfermedad por Depósitos Densos (DDD) con depósitos intramembranosos característicos y la Glomerulonefritis a C3. Finalmente, c) puede existir un patrón de lesión de glomerulonefritis membrano-proliferativo, sin depósitos de complemento ni de inmunoglobulinas en la IF, que puede corresponder a la fase de curación de una microangiopatía trombótica: (por ej, púrpura trombocitopénico trombótico/síndrome urémico hemolítico atípico), nefritis rágida, hipertensión arterial maligna, nefropatía del rechazo crónico en riñón trasplantado u otras.

Así, a los efectos de analizar los estudios diagnósticos pertinentes y los tratamientos propuestos, se dividirá el siguiente análisis en estos 3 subgrupos de GNMP.

4.2: GNMP con depósitos de complemento y de Inmunoglobulinas en la IF.

4.2.1: Los pacientes con lesión histológica de GNMP y depósitos de Inmunocomplejos deben ser estudiados para diagnosticar la causa determinante: infecciosa, auto-inmune, neoplásica u otra (Tabla I). (Sin grado)

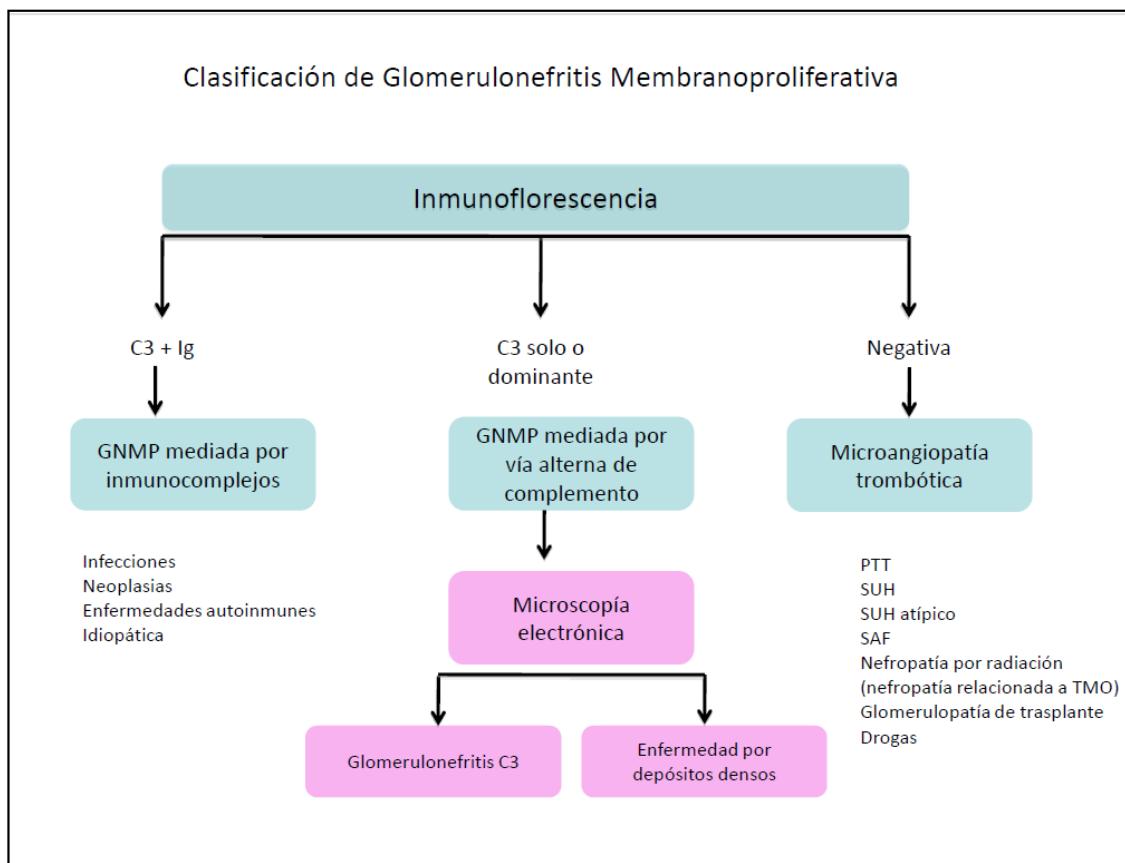


Figura 1. Clasificación de GNMP (Adaptado de Sethi y col⁴) Ig: Inmunoglobulina, GNMP: glomerulonefritis membranoproliferativa, PTT: púrpura trombocitopénico trombótico, SUH: síndrome urémico hemolítico. SAAF: síndrome deanticuerpos antifosfolipídico, TMO: trasplante de médula ósea.

- Comentario.** De acuerdo a la historia clínica, hallazgos del examen físico y en forma sistemática, se descartarán las etiologías descritas en la Tabla I, y todas aquellas que por las circunstancias epidemiológicas locales sean pertinentes. El siguiente listado de estudios, no pretende ser exhaustivo ni excluyente, sino sólo servir de ejemplo y guía. Además de la valoración correspondiente de la nefropatía y acorde a la situación clínica de cada paciente, y con el objetivo de completar el diagnóstico etiopatogénico, se sugiere solicitar: Complementemia (C3, C4, CH50 y fracciones e inhibidores

disponibles en consulta con Laboratorio de Inmunología), funcional y enzimograma hepático, hemograma completo, anticuerpos para virus de hepatitis A, B, C, y PCR para virus B y C, PCR de panel viral, Citomegalovirus, VDRL, Coprocultivo y Coproparasitario, Autoanticuerpos (Ac antinucleares, Ac anti DNA Ac anti Ro y anti La, anti-péptidos citrulinados, factor reumatoideo, etc), crioglobulinas, Proteinograma electroforético en sangre y orina, cadenas livianas en sangre y orina, Ecocardiograma.

Tabla I. Etiologías de GNMP mediada por inmunocomplejos.

GNMP mediada por inmunocomplejos		
Enfermedades autoinmunes	Infecciones	Paraproteinemias
Lupus Síndrome Sjogren Artritis Reumatoidea Enfermedad Mixta de Tejido Conectivo	Hepatitis B Hepatitis C Endocarditis Infecciosas Infecciones del shunt Abscesos viscerales Lepra Malaria Esquistosomiasis Micoplasma	Gamapatía monoclonal de significado renal Macroglobulinemia de Waldenstrom Leucemia linfoide crónica Linfoma de células B de bajo grado Crioglobulinemias tipo 1 y tipo 2 Glomerulopatía inmunotactoide Enfermedad por depósito de Ig monoclonal Glomerulopatía fibrilar

4.2.2: Los pacientes con lesión histológica de GNMP y depósitos de Inmunocomplejos deben ser tratados de acuerdo a la causa encontrada. (Sin grado)

4.2.2.1: Se sugiere realizar todas las medidas para enlentecer la progresión de la nefropatía: control de presión arterial y proteinuria, con IECA/ARAI como fármacos de primera línea y, si corresponde, tratamiento hipolipemiante y corrección de acidosis metabólica.

La descripción del tratamiento específico, de acuerdo a cada causa encontrada, queda fuera del objetivo de las presentes Guías. Citaremos algunos ejemplos, por su frecuencia.

4.2.2.2: Causa infecciosa: Si se confirma, por ejemplo, diagnóstico de Hepatitis C con o sin crioglobulinemia asociada, recibirán tratamiento antiviral, de acuerdo a las Pautas nacionales e internacionales (específicas de cada agente).

Este tratamiento sería suficiente en pacientes con compromiso leve-moderado (proteinuria no nefrótica, función renal estable). En los casos con proteinuria nefrótica y/o GN rápidamente progresiva u otras manifestaciones extrarrenales graves, se plantea asociar a) tratamiento con anticuerpos monoclonales dirigidos a las células B (rituximab) para prevenir la formación de inmunocomplejos y crioglobulinas y/o b) inmunosupresores inespecíficos (esteroides, ciclofosfamida) dirigidos también a prevenir la formación de inmunocomplejos y tratar la vasculitis asociada a la crioglobulinemia. **(Sin grado)**

4.2.2.3: Causa autoinmune: El tratamiento será el correspondiente a cada causa. (Ver Capítulo Lupus).

4.2.2.4: Causa neoplásica: Nos referiremos en particular a la asociación de esta lesión histológica con la presencia de un pico de globulinas monoclonales y/o de cadenas livianas, en lo que Sethi considera una Gammapatía monoclonal de significado renal, situación que debe ser evaluada y tratada en conjunto con hematólogos.

- **Comentario.** Hay escasos reportes, con bajo número de pacientes incluídos, tratados con corticoides, ciclofosfamida, talidomida, bortezomid y rituximab.

| 4.2.2.5: GNMP con depósitos de complejos inmunes Idiopática. Si no se encuentra ninguna causa (luego de una búsqueda exhaustiva, si bien, no puede descartarse completamente que exista una causa “oculta” a la precisión diagnóstica disponible en cada lugar y momento), se plantea realizar tratamiento inmunosupresor (Ciclofosfamida o Micofenolato Mofetil) y corticoides (a bajas dosis) si el paciente presenta síndrome nefrótico persistente y deterioro de la función renal, por un período máximo de 6 meses. (**2D**).¹²

- **Comentario.** Un ensayo clínico pequeño de Dillon y col¹³ muestra mejoría de la proteinuria en pacientes con GNMP tipo I, sin evidencias de infección concomitante, tratados con anticuerpo monoclonal anti CD20 (anti células B) Rituximab 1 g. intravenoso, 2 dosis separadas por catorce días, lo que según los autores evidenciaría el rol de las células B en la patogenia de esta afección. Si presenta un rápido deterioro de la función y en la histología se observan semilunas (GN rápidamente progresiva “crescéntica”) se realizará el tratamiento correspondiente a esta entidad (Ver Capítulo GNRP).

4.3: GNMP con depósitos de complemento, sin depósitos de Inmunoglobulinas en la IF.

En la actualidad se distinguen dos enfermedades (ambas consideradas afecciones “raras” pues afectan a menos de 5 personas por millón de habitantes) que presentan depósitos de C3 a la inmunofluorescencia:

- la Enfermedad por Depósitos Densos (DDD), que corresponde a menos del 20% de las GNMP y se caracteriza al ME por una membrana basal glomerular electrodensa, en forma segmentaria o difusa. La composición precisa de estas áreas afectadas no se conocen con exactitud, pero están rodeadas por depósitos de C3 que son evidentes en la IF y dan un aspecto en cadena.

- la Glomerulonefritis a C3 se caracteriza por el hallazgo histológico al MO de un patrón membranoproliferativo, C3 sin inmunoglobulinas en la IF y depósitos electrodensos subendoteliales y/o mesangiales al ME.

En ambas existe una activación inadecuada / incontrolada de la vía alternativa del complemento, causada, ya sea por una mutación de las proteínas del complemento (C3, Factor B, Factor H, Factor I) o por autoanticuerpos adquiridos que estabilizan la activación de la vía alternativa del complemento (C3NeF) o neutralizan a factores inhibitorios del complemento (ej anticuerpos anti factor H) (Tabla II).

4.3.1: Los pacientes con lesión histológica de GNMP y depósitos de Complemento sin Inmunoglobulinas deben ser estudiados para diagnosticar la anomalía en la vía alternativa del complemento (Sin grado)

Tabla II. Estudio etiopatogénico de GNMP mediada por vía alterna del Complemento

GNMP mediada por vía alterna de complemento: GNC3 y EDD	
Evaluación de vía alterna del complemento	Deficiencia de Properdina Niveles de C3 y C4 CH50 Ensayos funcionales de vía alterna del complemento y capacidad hemolítica Niveles de Complejo de Ataque de Membrana Niveles de Factor H y Factor I
Búsqueda de autoanticuerpos	Autoanticuepos contra el Factor H (inhiben al Factor H) autoanticuerpos contra el Factor B (estimulan al Factor B) Factor Nefrítico C3 (autoanticuerpo contra factor B) Autoanticuerpos contra C3 convertasa (estimulan a C3 convertasa)
Test genéticos	Mutación Factor H Mutación de Factor I Mutación de CD46 (MCP) Mutación de Proteína Relacionada con el Factor H

- **Comentario.** El diagnóstico de DDD es histológico, pero debe completarse su evaluación con el estudio del complemento y sus fracciones, y en particular de la vía alternativa. Se sugiere solicitar: CH50, APH50, C3, C4, Factor H (FH), fracciones del complemento (C3d y Complejo de Ataque a Membrana-MAC) y auto-anticuerpos asociados a estas enfermedades como el “factor nefrítico” C3NeF y autoanticuerpos para Factor H y Factor B. El C3NeF es un autoanticuerpo que reconoce neoantígenos en C3bBb (la convertasa de C3 en la vía alternativa) y la estabiliza, lo que altera la regulación de esta vía alternativa, y explica el descenso de los niveles plasmáticos de

C3. Es conveniente realizar estudios genéticos para diagnosticar posibles mutaciones, principalmente en el FH, aunque también se han encontrado en otros genes. El FH puede estar descendido como resultado de diversas mutaciones o existir autoanticuerpos que bloquee su acción.

- **Comentario.** El diagnóstico diferencial de Glomerulonefritis a C3 se basa en los hallazgos histológicos ya analizados y también deben buscarse las anomalías genéticas o adquiridas en los componentes de la vía alternativa del complemento, mencionados en el párrafo previo. A diferencia del síndrome urémico-hemolítico, en la Glomerulonefritis C3, estas anomalías ocurren en los factores solubles.

4.3.2: Los pacientes con lesión histológica de GNMP y depósitos de Complemento (C3 dominante) sin Inmunoglobulinas deberían ser tratados de acuerdo a los hallazgos etiopatogénicos (Sin grado).

4.3.2.1: Se sugiere realizar todas las medidas para enlentecer la progresión de la nefropatía: control de presión arterial y proteinuria, con IECA/ARAI como fármacos de primera línea y, si corresponde, tratamiento hipolipemiante y/o corrección de acidosis. (**Sin grado**).⁹

4.3.2.2: El tratamiento orientado según etiopatogenia, no ha sido bien definido en todos los casos.

- **Comentario.** Según los conocimientos etiopatogénicos actuales podría plantearse: a) sustitución de factores del complemento con anomalías genéticas (ej, factor H), b) tratamiento inmunosupresor, cuando se detecten autoanticuerpos (ej, C3NeF), pero aún no está bien definido o c) evitar la activación del Complejo de Ataque de Membrana, a través de un anticuerpo monoclonal contra factor 5, eculizumab, aprobado para el tratamiento de la Hemoglobinuria paroxística nocturna y el síndrome urémico-hemolítico atípico (no disponible en el país).^{8,21-22}
- Si se confirma una mutación del Factor H (FH) u otro Factor del complemento, los inmunosupresores, no serán efectivos y se plantea la administración de plasma fresco, en tanto no se disponga de FH recombinante, y/o la realización de Recambio plasmático terapéutico (a 200 ml/kg de peso en 3-5 procedimientos) con reposición con plasma fresco, de manera de remover inmunocomplejos y reponer factores. (**Sin grado**)

- **Comentario.** Licht ²³ reporta el tratamiento exitoso de 2 mellizos con infusión de plasma 10-15 ml/kg cada 14 días. Otros autores reportan fracasos de este tratamiento, probablemente porque existen diversas mutaciones en este o en otros factores del complemento.²⁴
- Si se detecta el auto anticuerpo C3NeF se plantea realizar Recambio plasmático terapéutico, con el objetivo de remover el anticuerpo, con o sin la asociación de agentes anti células B, Rituximab¹⁵ u otros inmunosupresores⁸ (Sin grado)
- **Comentario.** Datos experimentales y pequeños ensayos clínicos, apoyarían el uso de anticuerpos monoclonales anti-C5 (Eculizumab) aprobado para el tratamiento de la Hemoglobinuria paroxística nocturna, pero la experiencia es limitada en el tratamiento de GNMP y no está disponible en el país.¹⁹

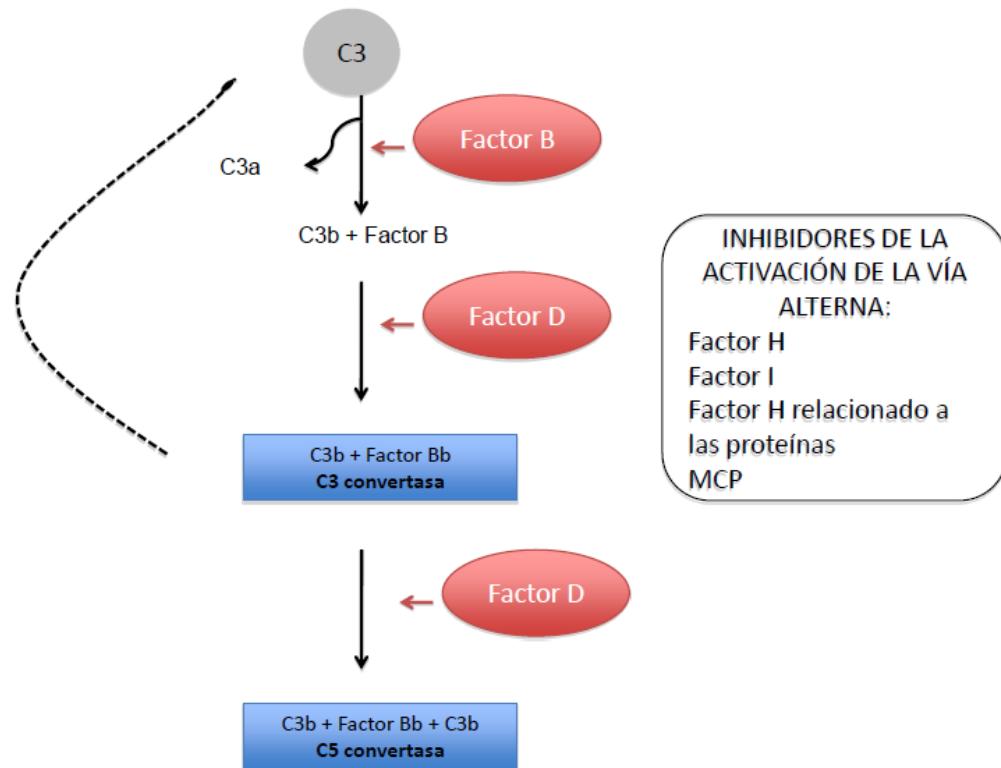


Figura 2. Esquema de la vía alterna del complemento.

4.4: GNMP sin depósitos de Complemento ni de Inmunocomplejos (por injuria endotelial).

Es probable que la causa subyacente sea una lesión endotelial, microangiopatía, por ejemplo en la fase de cicatrización de una microangiopatía trombótica (púrpura trombocitopénico trombótico/síndrome urémico hemolítico), hipertensión en fase acelerada o maligna, esclerodermia, síndrome antifosfolípido o nefritis rágida. En estos casos, los hallazgos

histológicos muestran, además del patrón membrano-proliferativo, otros hallazgos que pueden contribuir a orientar el diagnóstico. Nos referiremos brevemente a estas enfermedades.

Tabla III. GNMP sin depósitos de inmunocomplejos ni complemento.

Diagnóstico diferencial de Microangiopatía trombótica	
PTT	Actividad de ADAMs 13 < 5%
SUH	Coprocultivo en búsqueda de Escherichia Coli y búsqueda de Shigatoxina por PCR
SUH atípico	Niveles de complemento Autoanticuerpos contra el Factor H. Factor H, Factor I, Factor B MCP Mutaciones: Factor H, I, MCP
Síndrome de Anticuerpos antifosfolípidicos	Inhibidor lúpico, antiβ 2 glicoproteína 1, anticardiolipina

4.4.1: Los pacientes con lesión histológica de GNMP sin depósitos en la IF, deben ser estudiados para diagnosticar el tipo de lesión endotelial determinante.

Se recomienda solicitar estudios para descartar hemólisis intravascular (hemograma, esquistocitos, LDH, bilirrubinemia, haptoglobina), hipertensión arterial maligna (fondo de ojo), síndrome antifosfolípido (anticuerpos anticardiolipina, anti betaglicoproteína 1, anticoagulante lúpico), SUH/PTT (actividad de ADAMTS13 y anticuerpo anti ADAMTS13, coprocultivo, anticuerpos para endotoxinas de *E.Coli*, Shiga toxina), Esclerodermia (Autoanticuerpos, ANA, Ac anticentrómero y anti ACL70).²⁶⁻³⁰

4.4.2: Los pacientes con lesión histológica de GNMP sin depósitos en la IF, deberían ser tratados de acuerdo a los hallazgos etiopatogénicos. (Sin grado)

Este grupo es particularmente heterogéneo, e incluye enfermedades de presentación aguda y extremadamente grave, que requieren tratamiento urgente, previo, en general a la realización de una biopsia renal que permita establecer el diagnóstico de GNMP, por lo que sólo nos referiremos brevemente a los estudios diagnósticos y las directivas terapéuticas de algunas de estas afecciones.

4.4.2.1: Púrpura trombocitopénico trombótico (PTT)

Es una afección grave, que puede presentarse clásicamente con fiebre, trombocitopenia severa, anemia hemolítica microangiopática, falla renal y síntomas neurológicos, o sólo con algunas de

estas manifestaciones: hasta 35% pueden no tener manifestaciones neurológicas y sólo el 10% presentan insuficiencia renal.

Se caracteriza por un déficit severo de la actividad de ADAMTS13 (metaloproteinasa que cliva los multímeros ultralargos del factor de von Willebrand) y determina una microangiopatía trombótica. El tratamiento debe iniciarse de urgencia, previo al cual se realizará la extracción de muestras sanguíneas para los estudios diagnósticos, que por razones de claridad se analizan primero.

4.4.2.1.1: Estudios diagnósticos específicos: Se recomienda realizar la determinación de ADAMTS13 (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13), que si es menor de 10% confirma el diagnóstico de PTT, ya que el aSUH tiene niveles descendidos pero superiores a 10%. La extracción de la muestra debe preceder al inicio del Recambio plasmático terapéutico; aunque el resultado se obtenga diferido, y debe realizarse posteriormente para controlar la evolución. También se recomienda determinar anticuerpos anti ADAMTS13.

Esta deficiencia puede ser **congénita** en un bajo porcentaje de pacientes (5%) y **adquirida por la presencia de auto-anticuerpos** en la mayoría de los casos (95%).³¹

4.4.2.1.2. Tratamiento específico: Se recomienda iniciar ***Recambio plasmático terapéutico (RPT)***, **60 ml/kg/sesión (o al menos 1,2- 1,5 volemias plasmáticas)**, con reposición con plasma fresco, al menos 3 días consecutivos y luego diarias hasta normalizar el recuento plaquetario (más de 150000/mm³ mantenido por lo menos 48 horas). (1B)

Simultáneamente se recomienda administrar metilprednisolona 1 g intravenoso 3 días consecutivos (1B) y Anticuerpo monoclonal anti CD20 ***Rituximab*** (*en PTT recurrente o refractario al tratamiento con RPT*) **374 mg/m² iv cada 3-4 días** (ambos post RPT y al menos 12 hs antes del siguiente, para minimizar su depuración por el mismo). (Sin grado)²⁶⁻³³

Pueden ser necesarias hasta 8 dosis de *Rituximab*, si la respuesta es lenta y persisten bajos niveles de ADAMTS13.³¹⁻³²

- **Comentarios:**

- El Rituximab puede disminuir el requerimiento de plasmaférésis y es útil en optimizar la respuesta.
- Simultáneamente se realizarán todos los tratamientos de sostén correspondientes a la afectación multisistémica que presente cada paciente.
- Es discutida la asociación (propuesta por algunos autores)²⁸ de antiagregantes plaquetarios (AAS 75 mg/día) o heparinas de bajo peso molecular a dosis preventivas, luego que el recuento plaquetario alcance 50000/mm³, por 1-2 meses (2B) dado el riesgo de sangrado de este grupo de

pacientes y que la aspirina no inhibe la agregación plaquetaria inducida por los multímeros ultralargos de Von Willebrand.

4.4.2.1.3. En los pacientes con PTT congénito no se indican inmunosupresores y en los empujes (ej, durante episodios infecciosos) se realiza RPT (Plasmaféresis) y reposición con plasma fresco.

4.4.2.2. Síndrome urémico hemolítico atípico (aSUH).

Se caracteriza por una microangiopatía trombótica con excesiva activación del complemento en la superficie celular de la microvasculatura renal (a diferencia de la nefropatía C3 en la que las anomalías se observan en factores solubles del complemento) y puede ser esporádico o familiar (con mutaciones de genes de factores reguladores del complemento, como Factor H, Factor I, Trombomodulina, o factores activadores como C3 y Factor B). Se presenta con trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e insuficiencia renal.

4.4.2.2.1. Estudios diagnósticos específicos.

Estarán orientados al diagnóstico diferencial con el SUH típico, causado por la Shiga toxina de E. Coli, así como del PTT con el que comparte la presentación clínica. (Tabla III). Dado la gravedad de estas enfermedades, se debe iniciar tratamiento con plasmaféresis de urgencia, previa extracción de muestras para los estudios diagnósticos, pero sin esperar los resultados. Puede realizarse diagnóstico diferencial, por la respuesta al tratamiento instituido (**Sin grado**).^{29,30}

4.4.2.2.2. El tratamiento debe iniciarse de urgencia, frente a la presencia de elementos sugestivos de microangiopatía trombótica, con Recambio plasmático terapéutico (similar a lo recomendado en PTT, párrafo previo) y sustitución renal si corresponde (1A)

- **Comentario:** El aSUH engloba diferentes etiologías, muchas de ellas en un porcentaje variable, responden al Recambio plasmático terapéutico (Mutaciones de Factor H: 63%, Factor I: 60%, C3: 57%, trombomodulina: 88%, MCP: 97%, autoanticuerpos contra Factor H: 75%).

4.4.2.2.3. El control de la respuesta al Recambio plasmático terapéutico se realiza, desde el 5º día, con hemograma y LDH y se sugiere continuarla hasta la normalización del recuento plaquetario y de la LDH (Sin grado) Si, en el contexto descrito, la concentración de ADAMTS13 es superior a 10%, apoyaría el diagnóstico de SUHa³² y se plantea el tratamiento con anticuerpo monoclonal inhibidor del complemento: Eculizumab.⁶

⁶ La determinación de ADAMTS13 y de su anticuerpo están disponibles en el país.

4.4.2.3. Síndrome urémico hemolítico asociado a Shiga Toxina (SUH típico).

El SUH, con o sin colitis hemorrágica, ocurre más frecuentemente en niños. La mayoría de los casos se asocia con Escherichia Coli serotipo O157, productora de toxina Shiga. Se han identificado otros agentes infecciosos: Shigella, Campylobacter sp y S. pneumoniae.

4.4.2.3.1. Diagnóstico. (Los estudios diagnósticos ya han sido descritos, se confirma con la detección bacteriana en coprocultivo y/o la toxina Shiga).³³

4.4.2.3.2. Hay evidencia contradictoria como para recomendar el tratamiento antibiótico. (Sin grado)

- **Comentario.** En un estudio de cohortes prospectiva realizado en 2010 en 71 niños, el uso de antibióticos en diarrea producida por Eschericia Coli serotipo O157, se asoció a un aumento de la incidencia de SUH, vinculado a mayor liberación de toxina Shiga. Mientras que durante el brote de SUH en Alemania en 2011, el uso de antibióticos se asoció con una mejoría de la función renal y disminución de la excreción de E Coli.

4.4.2.3.3. NO se recomienda el uso de Ciprofloxacina (Sin grado)

- **Comentario.** El uso de Meropenen, Rifamixina y Azitromicina se asoció en el brote de Alemania a una disminución de la liberación de Shigatoxina, mientras que la ciprofloxacina la aumentó.

4.4.2.3.4. NO hay evidencia suficiente para recomendar el uso de plasmaféresis y/o Eculizumab. (Sin grado)

4.4.2.4: Síndrome antifosfolipídico.

El síndrome antifosfolípido (SAF) se caracteriza por la aparición de trombosis (arterial y/o venosa) y morbilidad en los embarazos (abortos o pérdidas fetales recurrentes) y alteraciones hematológicas (trombopenia o anemia hemolítica), asociados a la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos (AAF). Los AAF mejor conocidos son los anticuerpos anticardiolipina (AAC), anti betaglicoproteína 1 y el anticoagulante lúpico (AL). Este síndrome puede ser primario o asociado a otra patología autoinmune subyacente, principalmente al lupus eritematoso sistémico (LES), en el cual aparece hasta en un 20-30% de estos pacientes.

El diagnóstico y tratamiento correspondiente, excede los objetivos de las presentes Guías, por lo que se refiere al lector a las Guías correspondientes.^{34, 35}

Bibliografia

1. Masani, N., Jhaveri, K. D. & Fishbane, S. Update on membranoproliferative GN. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. CJASN 2014; 9, 600–8.
2. Gadola L, Acosta N, Campeas G, Mazzuchi N et al. Glomerulonefritis membranoproliferativa. Rev Med Uruguay, 1991; 7.
3. Jackson EC, McAdams AJ, S. C. Differences between membranoproliferative glomerulonephritis types I and III in clinical presentation, glomerular morphology and complement perturbation. *Am J Kidney Dis* 1987; 9, 115–120.
4. Sethi, S., Nester, C. M. & Smith, R. J. H. Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy: resolving the confusion. *Kidney international* 2012; 81, 434–41.
5. Sethi, S. et al. Proliferative glomerulonephritis secondary to dysfunction of the alternative pathway of complement. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN 2011; 6, 1009–17.
6. Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM, Smith RJ, Haas M, Appel GB, Alpers CE, Bajema IM, Bedrosian C, Braun M, Doyle M, Fakhouri F, Fervenza FC, Fogo AB, Frémeaux-Bacchi V, Gale DP, Goicoechea de Jorge E, Griffin G, Harris CL, Holers VM, Johnson S, Lavin PJ, Medjeral-Thomas N, Paul Morgan B, Nast CC, Noel LH, Peters DK, Rodríguez de Córdoba S, Servais A, Sethi S, Song WC, Tamburini P, Thurman JM, Zavros M, Cook HT. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int*. 2013 Dec;84(6):1079-89
7. Fakhouri, F., Frémeaux-Bacchi, V., Noël, L.-H., Cook, H. T. & Pickering, M. C. C3 glomerulopathy: a new classification. *Nature reviews. Nephrology* 2010; 6, 494–9.
8. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. 2012; 2..
9. Guias de práctica clínica en el diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica.http://www.fnr.gub.uy/?q=guia_renal http://www.fnr.gub.uy/?q=guia_renal
10. Ozkok, A. & Yildiz, A. Hepatitis C virus associated glomerulopathies. *World journal of gastroenterology* : WJG 2014; 20, 7544–7554.
11. Sethi, S. et al. Membranoproliferative glomerulonephritis secondary to monoclonal gammopathy. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN 2010; 5, 770–82.
12. Jones, G. et al. Treatment of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis with mycophenolate mofetil and steroids. *Nephrology, dialysis, transplantation* : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2014; 19, 3160–4.

13. Dillon JJ, Hladunewich M, Haley WE, Reich HN, Cattran DC, Fervenza FC. Rituximab therapy for Type I membranoproliferative glomerulonephritis. *Clin Nephrol*. 2012 Apr;77(4):290-5.
14. Smith RJH, Alexander J, Barlow PN et al. New approaches to the treatment of Dense Deposit Disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2447–2456.
15. Abrera-Abeleda MA, Nishimura C, Frees K et al. Allele variants of complement genes associated with Dense Deposit Disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1581–1589.
16. Martínez-Barricarte R, Heurich M, Valdes-Cañedo F et al. Human C3 mutation reveals a mechanism of dense deposit disease pathogenesis and provides insights into complement activation and regulation. *J Clin Invest* 2010; 120: 3702–3712.
17. Servais A, Noël LH, Roumenina LT, Le Quintrec M, Ngo S, Dragon-Durey MA, Macher MA, Zuber J, Karras A, Provot F, Moulin B, Grünfeld JP, Niaudet P, Lesavre P, Frémeaux-Bacchi V. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int*. 2012 Aug;82(4):454-64.
18. Barbour T, Pickering M, Cook T. Dense Deposits Disease. *Semin Nephrol* 2013;33:493-507.
19. Bomback, A. S. & Appel, G. B. Pathogenesis of the C3 glomerulopathies and reclassification of MPGN. *Nature reviews. Nephrology* 2012; 8, 634–42.
20. Sethi S, Fervenza F, Zhang Y et al. Proliferative glomerulonephritis secondary to dysfunction of the alternative pathway of complement. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1009-1017.
21. Zhang Y, Nester CM, Holanda DG, Marsh HC, Hammond RA, Thomas LJ, Meyer NC, Hunsicker LG, Sethi S, Smith RJ. Soluble CR1 therapy improves complement regulation in C3 glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Nov;24(11):1820-9.
22. Herlitz LC, Bomback AS, Markowitz GS, Stokes MB, Smith RN, Colvin RB, Appel GB, D'Agati VD. Pathology after eculizumab in dense deposit disease and C3 GN. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Jul;23(7):1229-37.
23. Licht C, Heinen S, Jozsi M et al. Deletion of Lys224 in regulatory domain 4 of factor H reveals a novel pathomechanism for dense deposit disease (MPGN II). *Kid Int* 2006; 70: 42–50.
24. Chen Q, Wiesener M, Eberhardt H, Hartmann A, Uzonyi B, Kirschfink M et al. Complement factor H-related hybrid protein deregulates complement in dense deposit disease. *J Clin Invest* 2014; 124(1): 145-155.
25. Bomback AS, Smith RJ, Barile GR, Zhang Y, Heher EC, Herlitz L, Stokes MB, Markowitz GS, D'Agati VD, Canetta PA, Radhakrishnan J, Appel GB. Eculizumab for dense deposit disease and C3 glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012

May;7(5):748-56

26. Cataland, S. R. & Wu, H. M. Diagnosis and management of complement mediated thrombotic microangiopathies. *Blood reviews* 2014; 28, 67–74.
27. Shenkman B, Einav Y. Autoimmunity Reviews Thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies hemolytic anemias: Diagnosis and classification. 2014; 13:584-6.
28. Scully, M. et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *British journal of haematology*, 2012; 158, 323–35.
29. Taylor, C. M., Machin, S., Wigmore, S. J. & Goodship, T. H. J. Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. *British journal of haematology* 2010; 148, 37–47.
30. Noris, M. et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. 2010; CJASN 5, 1844–59.
31. Blombery P, Scully M. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura: current perspectives. *J Blood Med* 2014; 5:15-23.
32. Scully M, Goodship T. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uraemic syndrome. *BJH* 2014; 164:759-766.
33. Menne, J. et al. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic Escherichia coli O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. *BMJ (Clinical research ed)* 2012; **345**, e4565.
34. Danowski A, Rego J, Kakehasi AM, Funke A, Carvalho JF, Lima IV, Souza AW, Levy RA; Comissão de Vasculopatias da Sociedade Brasileira de Reumatologia. Guidelines for the treatment of antiphospholipid syndrome. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53(2):184-92.
35. Cervera R. Therapeutic strategies in antiphospholipid syndrome. *Reumatol Clin*. 2010 Jan-Feb;6(1):37-42.

CAPÍTULO 5.

Nefropatía por InmunoglobulinaA (IgA).

5.1: Introducción.

Este capítulo describe las recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la Nefropatía IgA. La nefropatía IgA se caracteriza por presentar depósitos glomerulares, dominantes ó codominantes, de IgA¹. Es la glomerulopatía primaria más frecuente en el mundo y también en Uruguay ²⁻⁴. Su incidencia es variable, siendo particularmente elevada en el este asiático y baja en Africa. La presentación clínica y la histopatología renal también tienen una amplia variación, por lo que se plantea que, probablemente se trate de una “familia de enfermedades”. Su tratamiento es debatido⁵. Esta variabilidad clínica e histológica se traduce en las diferentes evoluciones posibles, pudiendo ser asintomática como lo demuestra el hallazgo casual en autopsias o en donantes de riñón⁴, tener resolución espontánea, ó evolucionar en forma crónica, en algunos casos hasta Enfermedad Renal Crónica Terminal (ERCT), generalmente a los 10 a 20 años del diagnóstico.

- **Comentario.** Las alteraciones urinarias mínimas (AUM: proteinuria menor a 0,5 g/dia con microhematuria y función renal normal) son una forma frecuente de presentación de la Nefropatía IgA, y en Uruguay fueron el 15%. Si bien hay diferentes conductas posibles, sugerimos que, si las AUM persisten mas allá de 6 meses, se realice una biopsia renal para establecer el diagnóstico. Se sugiere mantener el seguimiento prolongado de estos pacientes ya que si bien generalmente la evolución es benigna, algunos pacientes pueden desarrollar mayor proteinuria , HTA y deterioro de función renal a largo plazo.

5.2: Evaluación inicial del riesgo de progresión a Enfermedad Renal Crónica (ERC).

5.2.1: Se debe descartar una causa secundaria en todos los pacientes con diagnóstico histológico de Nefropatía IgA. (Sin grado).

5.2.2: Se debe evaluar el riesgo de progresión de ERC, con control inicial y evolutivo de presión arterial, proteinuria y medida de filtrado glomerular (Sin grado). ^{6,7}

5.2.3: Se deben analizar las lesiones histológicas para evaluar el pronóstico (Sin grado).

- **Comentario:** El hallazgo de una causa secundaria de Nefropatía IgA es infrecuente, pero debería descartarse: cirrosis, hepatitis, enfermedad celíaca e infección por HIV y otras enfermedades poco frecuentes, como dermatitis herpetiforme, artritis seronegativa, carcinoma, linfoma, tuberculosis o lesiones intestinales inflamatorias (Crohn o colitis ulcerosa). Presenta una gran variabilidad clínica e histológica, pudiendo ser asintomática como lo demuestra el hallazgo casual en autopsias o en donantes de riñón², tener resolución espontánea, ó evolucionar en forma crónica, en algunos casos hasta Enfermedad Renal Crónica Terminal (ERCT), generalmente a los 10 a 20 años del diagnóstico. Esta larga, y a veces benigna evolución, ha dificultado los ensayos clínicos terapéuticos, pues los pacientes deben controlarse durante períodos prolongados, para poder identificar las formas graves. Los estudios epidemiológicos realizados en diferentes regiones del mundo muestran un riesgo de ingreso a tratamiento sustitutivo renal (TSR) cercano al 20% a los 10 años⁸. El pronóstico vital de los pacientes también se vería comprometido, como muestra un estudio noruego, en el que la mortalidad de los pacientes con nefropatía IgA fue el doble que en la población general ajustada a edad y sexo⁸. Múltiples estudios han tratado de identificar los factores de riesgo de progresión a ERCT, y se han elaborado scores clínicos y/o histológicos para definir el pronóstico y optimizar el tratamiento^{9,10}. La reciente Clasificación de Oxford¹¹ ha demostrado el valor pronóstico de las lesiones histológicas (proliferación mesangial (M) y endocapilar (E), esclerosis glomerular (S) y daño tubulo-intersticial (T), pero aún no se ha definido una elección de tratamiento basada en los hallazgos histológicos⁶

5.3: Tratamiento antiproteinúrico y antihipertensivo.

5.3.1: Se recomienda tratamiento con IECA o ARAII, cuando la proteinuria es mayor de 1 g/d (1B), o si la proteinuria es 0.5 a 1 g/d (2D), con control de presión arterial, hasta alcanzar la máxima dosis tolerada,

5.3.2: Se sugiere aumentar la dosis según tolerancia, con el objetivo de lograr proteinuria menor de 1 g/día (2C).

5.3.3: Se sugiere que el objetivo de presión arterial en esta nefropatía sea menor de 130/80 mmHg si la proteinuria es menor de 1 g/d o menor de 125/75 mmHg si la proteinuria es mayor de 1 g/día. (Sin grado).

- **Comentario:** Varios autores han identificado factores de riesgo de progresión: sexo masculino, edad, creatininemia mayor a 1 mg/dl, proteinuria mayor a 1 g/d e HTA, pero en el análisis multivariado sólo los 2 últimos se correlacionan con un peor pronóstico, al igual que en otras glomerulopatías. Reich¹² destaca la importancia de la proteinuria sostenida en el tiempo y observan que si la inicial es ≤ 1 g/d y permanece en este rango el pronóstico será mejor que si aumenta, en tanto que si al inicio es mayor a 3 g/d, pero

remite a ≤ 1 g/d, el pronóstico será igual que en el grupo que inició en este rango. Otros autores asocian criterios clínicos e histológicos para calcular el riesgo de progresión, como Berthoux¹³, que en una cohorte francesa, utiliza 3 factores de riesgo (proteinuria > 1 g/d, PA > 140/90 mmHg y daño histológico) para calcular un score de riesgo renal que predice la muerte o ingreso a TSR a 10 o 20 años. Investigadores japoneses desarrollaron también modelos de estimación pronóstica⁹ que han sido avalados por un estudio noruego¹⁴, pero aún sin amplia aceptación. En la cohorte uruguaya, los resultados apoyan el valor pronóstico de estos factores, pero sólo la creatininemia de 2.5 mg/dl o mayor fue significativa en el análisis multivariado, coincidente con varios autores¹⁵, lo que probablemente marca un “punto de no retorno”. La asociación de IECA/ARAI es aún motivo de controversia. En una población joven con FG mayor a 30 ml/min/1.73 m², si es necesario para optimizar el control de presión arterial y disminuir la proteinuria, puede indicarse el doble bloqueo, con los controles correspondientes de creatininemia y potasemia.

5.4: Tratamiento corticoideo.

5.4.1: Se sugiere que los pacientes con proteinuria persistente ≥ 1 g/día, a pesar de 3 a 6 meses de tratamiento con IECA o ARAII optimizado, presión arterial controlada en rango objetivo (según 5.2), y filtrado glomerular > 50 ml/min/1.73 m², reciban corticoides por 6 meses. (2C)

- Prednisona 0.8-1 mg/kg/día por 2 meses y luego reducción progresiva a razón de 0.2 mg/kg/día por mes en los siguientes 4 meses¹⁶.

- **Comentario:** La evidencia que apoya la indicación de corticoides en esta situación es de bajo nivel, pues en varios estudios, no se había logrado optimizar el control de presión arterial, previo al inicio. Los estudios reportan beneficios con esquemas diferentes de administración de corticoides (Manno¹⁶ y Pozzi¹⁷), sin evidencias de mejores resultados con alguno de ellos en esta nefropatía. Sin embargo, estudios en pacientes con otras enfermedades, reportan mayores efectos secundarios cuando se utilizan pulsos con altas dosis de corticoides. Los corticoides se usan asociados a los IECA o ARAII que ya recibían los pacientes. No hay evidencia que apoye el uso de corticoides si el filtrado glomerular es menor de 50 ml/min/1.73 m².

5.5: Agentes inmunosupresores.

5.5.1: Se sugiere NO usar agentes inmunosupresores (ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato o ciclosporina) excepto que la presentación clínica sea de GN rápidamente progresiva con semilunas, en cuyo caso se utiliza plan terapéutico según esta presentación. (2C) (ver Capítulo correspondiente)

5.6: Amigdalectomía

5.6.1: Se sugiere no realizar amigdalectomía como tratamiento de la nefropatía IgA (2C).

- **Comentario:** No se han realizado estudio clínicos prospectivos randomizados para evaluar este tratamiento. Se sugiere solamente en los pacientes con tonsilitis a repetición, si tienen indicación del punto de vista otorrinolaringológico.

5.7: Formas atípicas de presentación:

5.7.1: Lesión glomerular mínima con depósitos mesangiales de IgA: Se recomienda un tratamiento similar al de LGM (2B) (Ver Capítulo 1)

- **Comentario:** Las manifestaciones del síndrome nefrótico (edema, hipoalbuminemia e hiperlipidemia), son poco frecuentes, aunque si la proteinuria persistiera sería de mal pronóstico. Se ha planteado en algún caso reportado una posible coincidencia entre Nefropatía IgA y Lesión glomerular mínima, con cambios podocitarios típicos, y este grupo sería el beneficiado por el tratamiento con corticoides, sin justificar su uso de inicio, en todos los casos con proteinuria nefrótica.

5.7.2: Macrohematuria con Injuria renal aguda.

5.7.2.1: Se sugiere realizar una nueva biopsia renal en pacientes con macrohematuria y deterioro del filtrado glomerular persistente luego de 5 días. (Sin grado)

5.7.2.2: Se sugiere sólo tratamiento de soporte fisiopatológico si la biopsia sólo muestra signos de daño tubular (necrosis tubular aguda) y cilindros eritrocitarios intratubulares. (2C).

- **Comentario:** Es típico de la Nefropatía IgA la aparición de episodios de macrohematuria coincidentes con una infección respiratoria alta, que habitualmente se resuelven espontáneamente, si bien en ocasiones puede durar semanas. La aparición de IRA en este contexto es raro, secundario al daño tubular por hemoglobina y obstrucción tubular, y en general se recupera espontáneamente. Pero si persiste, la biopsia renal permitirá descartar la aparición de una forma crescética (GN rápidamente progresiva con semilunas) que cambiaría la conducta terapéutica.

5.7.3: Nefropatía IgA con presentación como GNRP con semilunas.

5.7.3.1: Se define IgA con semilunas si más del 50% de glomérulos presentan semilunas y la presentación clínica cumple el criterio de rápido deterioro de la función renal (duplicación de la creatininemia o caída del FG a la mitad en pocas semanas) (Sin grado)

5.7.3.2: Se sugiere un tratamiento con corticoides y ciclofosfamida con igual protocolo que en las GNRP y Vasculitis. (2D)

- **Comentario:** El porcentaje crítico de semilunas, a partir del cual se cambia el tratamiento, es difícil de establecer. Se considera 50% de glomérulos con semilunas, como GN “crescéntica” basado en un estudio japonés que encontraba una evolución a ERC extrema de 75% en este grupo, significativamente mayor que en grupos con menor porcentaje. Un estudio de IgA con vasculitis demostró que 3 factores afectaban la evolución: la función renal inicial, la presión arterial y el daño histológico crónico encontrado en la biopsia¹⁸. En el estudio retrospectivo de la cohorte uruguaya encontramos una diferencia significativa en la evolución y mayor tratamiento inmunosupresor en quienes presentaba más de 30% de semilunas, por lo que dependerá de la situación clínica y de un estricto seguimiento evolutivo, la conducta a adoptar en cada caso individual. Tumlin¹⁹ demostró que el tratamiento con esteroides y ciclofosfamida reducía las lesiones histológicas y la proteinuria y estabilizaba la función renal en pacientes con nefropatía IgA con semilunas (> 10%). En cambio Lv¹⁵ reporta que en la cohorte de IgA “crescéntica” con una creatininemia inicial promedio de 4.3 mg/dl, la sobrevida renal a los 5 años era sólo del 30%, y no encontraron correlación entre el porcentaje de semilunas y la evolución.

Se espera que los resultados de varios estudios clínicos randomizados en curso actualmente (STOP-IgA, NEFIGAN, TESTING) contribuyan a definir en los próximos años, el tratamiento óptimo para esta nefropatía de curso indolente, pero progresivo en muchos casos.

5.8: Tratamiento de la Nefritis del Púrpura de Schönlein-Henoch.

5.8.1: Se sugiere utilizar iguales esquemas terapéuticos que para la nefropatía IgA (2D).

Bibliografía.

1. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy: Role of clinical and histological prognostic factors. Am J Kidney Dis 2000; 36:227–237.
2. Wyatt R, Julian B. Ig A Nephropathy. N Eng J Med 2013;368: 2402-14.
3. Mazzuchi N, Acosta N, Caorsi H, Schwedt E, Di Martino LA, Mautone M, Gadola L, Petraglia A, Noboa O. Programa de Prevención y Tratamiento de las Glomerulopatías. Frecuencia de diagnóstico y de presentación clínica de Glomerulopatías en Uruguay. Nefrologia. 2005;25(2):113-20.
4. Registro Uruguayo de Glomerulopatías. Informe referente a los años 2010-2012. <http://www.nefrologia.hc.edu.uy/index.php>
5. Appel GB, Waldman M: The IgA nephropathy treatment dilemma. Kidney Int 2006; 69: 1939–1944.
6. KDIGO: KDIGO Clinical practice guideline for glomerulonephritis. Kidney Int Suppl 2: 183, 2012

7. Guias de práctica clínica en el diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica.
<http://www.fnr.gub.uy>
8. Knoop T, [Vikse BE](#), [Svarstad E](#), [Leh S](#), [Reisaeter AV](#), [Bjørneklett R](#) Mortality in patients with IgA nephropathy. [Am J Kidney Dis.](#) 2013; 62(5):883-90.
9. Goto M, Kawamura T, Wakai, et al. Risk stratification for progression of IgA nephropathy using a decision tree induction algorithm. [Nephrol Dial Transplant](#) 2009; 24: 1242-47.
10. Floege J, Feehally J. [Treatment of IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis.](#) [Nat Rev Nephrol](#) 2013;9(6):320-7.
11. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society. Cattran DC, Coppo R, Cook HT, Feehally J, Roberts IS, Troyanov S, et al: The Oxford Classification of IgA nephropathy: Rationale, clinicopathological correlations, and Clasification. [Kidney Int](#) 2009; 76: 534–545.
12. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC. Toronto Glomerulonephritis Registry: Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. [J Am Soc Nephrol](#) 2007; 18: 3177–3183.
13. Berthoux F, Mohey H, Laurent B, Mariat C, Afiani A, Thibaudin L: Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. [J Am Soc Nephrol](#) 2011; 22: 752–761.
14. Bjørneklett R, Vikse BE, Bostad L, Leivestad T, Iversen BM. [Long-term risk of ESRD in IgAN; validation of Japanese prognostic model in a Norwegian cohort.](#) [Nephrol Dial Transplant](#) 2012 Apr;27(4):1485-91.
15. Lv J, Yang Y, Zhang H, Chen W, Pan X, Guo Z, Wang C, Li S, Zhang J, Zhang J, Liu L, Shi S, Wang S, Chen M, Cui Z, Chen N, Yu X, Zhao M, Wang H. [Prediction of outcomes in crescentic IgA nephropathy in a multicenter cohort study.](#) [J Am Soc Nephrol.](#) 2013; 24(12):2118-25.
16. Manno C, Torres DD, Rossini M, Pesce F, Schena FP. [Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy.](#) [Nephrol Dial Transplant.](#) 2009;24(12):3694-701.
17. Pozzi C, Andrulli S, Pani A, Scaini P, Del Vecchio L, Fogazzi G,et al. [Addition of azathioprine to corticosteroids does not benefit patients with IgA nephropathy.](#) [J Am Soc Nephrol.](#) 2010; 21(10):1783-90.
18. Pankhurst T, Lepenies J, Nightingale P et al. Vasculitic IgA nephropathy prognosis and outcome. [Nephron Clin Pract](#) 2009; 112:c16.24.
19. [Tumlin JA](#), Lohavicha V, Hennigar R. Crescentic, proliferative IgA nephropathy: clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide. [Nephrol Dial Transplant](#) 2003; 18(7):1321-9.

CAPÍTULO 6.

Nefropatía lúpica.

6.1: Introducción.

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es resultado de la interacción de factores hereditarios y ambientales, y determina un amplio espectro de manifestaciones clínicas y analíticas. La nefropatía lúpica (NL) es frecuente, con una prevalencia de 28-74%. La única cohorte prospectiva latinoamericana (n=1214 LES), reportó compromiso renal en 51.7 %, manifestado como proteinuria persistente y/o alteraciones del sedimento urinario (46%), síndrome nefrótico (6,7%), insuficiencia renal aguda (3.2%) e insuficiencia renal crónica (1.7%). En Uruguay, según datos del Programa de Prevención y Tratamiento de Glomerulopatías (PPTG) 32-42% de las biopsias reportadas al registro corresponden a NL. La incidencia ha permanecido estable en el tiempo (4.38 por 100.000 habitantes), cuando se analizan todas las biopsias renales, (de los mayores de 14 años), durante tres períodos, 1998-1999, 2003-2004 y 2008-2009. La NL determina un incremento en la morbilidad y mortalidad del paciente con LES, siendo el predictor más importante de morbimortalidad en diferentes series. En el seguimiento prospectivo de 1000 pacientes con LES durante 10 años (cohorte Euro-Lupus), 8.8% de las muertes fueron adjudicadas a la presencia de NL. La presencia de NL duplicó el riesgo de desarrollar insuficiencia renal extrema en el PPTG y la tasa de mortalidad de quienes presentaron una biopsia compatible con NL fue de 2.1 muertes/100 pacientes/año. Cuando se analizó la sobrevida de una cohorte uruguaya (endpoints combinados necesidad de diálisis permanente y muerte) se objetivó que fue de 80% a 5 años y 77% a 10 años.

Diagnóstico. La biopsia renal (PBR) debe realizarse en todos los pacientes con LES y evidencia de compromiso renal (Tabla 1). Debe ser un gesto diagnóstico precoz, ya que su retraso se vincula a peor pronóstico renal. Un retraso mayor de 6 meses entre el inicio de las alteraciones urinarias y/o el deterioro funcional renal y la PBR se asocia con peor pronóstico renal. Son indicaciones de biopsia en un paciente con LES la presencia de proteinuria confirmada > 0,5 g/día o cociente proteinuria/creatininuria en muestra matutina > 0,5g/g, sedimento activo (microhematuria/leucocituria/cilindruria), o deterioro inexplicado de función renal. En la Tabla 2 se presenta la clasificación del compromiso renal en la NL propuesta por Sociedad Internacional de Nefrología y Sociedad de Patología Renal (ISN/IRP).

Tratamiento. El tratamiento de la NL debe ser planificado a la medida del paciente, tomando en cuenta la edad, las comorbilidades, la presencia de compromiso extrarenal, el tipo de compromiso histológico y el perfil de adherencia, entre otros factores. Los criterios para definir respuesta renal se presentan en la Tabla 3. En la Tabla 4 se presenta una sugerencia de

planificación de estudios de laboratorio al inicio y durante el seguimiento. En este capítulo se formulan recomendaciones de tratamiento para la NL en adultos.

6.2: Nefropatía Lúpica Clase I (NL mesangial-minima)

6.2.1: Se sugiere que los pacientes con NL clase I sean tratados por las manifestaciones extrarrenales del lupus. (2D)

- **Comentario.** La NL Clase I no tiene manifestaciones clínicas renales y no se asocia con deterioro de la función renal a largo plazo. La biopsia renal obtenida (con fines de investigación) en pacientes con LES sin signos clínicos de enfermedad renal, mostró que la NL está presente en aproximadamente en 90% de los casos. En aquellos pacientes con NL clase I clínicamente silente, no hubo transformación a formas más agresivas o clínicamente relevantes de NL. En la actualidad no hay datos que sugieran que todos los pacientes con lupus requieran una biopsia renal, o que el tratamiento de la NL clase I sea necesario.

6.2: NL Clase II (NL mesangial proliferativa)

6.2.1: Se sugiere tratar a los pacientes con NL clase II y proteinuria < 1g/d según lo dictado por las manifestaciones clínicas extrarrenales del lupus. (2D)

6.2.2: Se sugiere que los pacientes con NL clase II y proteinuria >3 g/d sean tratados con corticosteroides o ICN como se describe para la enfermedad por cambios mínimos (ver Capítulo 2). (2D)

- Comentario. Clínicamente, la NL clase II, puede presentarse con proteinuria y/o hematuria, pero usualmente no se objetiva síndrome nefrótico o insuficiencia renal. Si la proteinuria se encuentra en rango nefrótico puede ser debido a una podocitopatía concomitante. No existen datos basados en la evidencia sobre el tratamiento de la NL clase II. Aunque no ha habido estudios prospectivos vinculados al tratamiento de la NL clase II que se presenta con proteinuria de rango nefrótico, es razonable tratar a estos pacientes como LGM/HFS.

6.3: NL Clase III (NL focal) y NL clase IV (NL difusa)

Tratamiento inicial

6.3.1: Se recomienda una terapia inicial con corticoides (1A), en combinación con ciclofosfamida (1B) o Micofenolato Mofetilo (MMF) (1B).

6.3.2: Se sugiere que, si los pacientes agravan la NL (ascenso de creatinina, aumento de la proteinuria) durante los primeros 3 meses de tratamiento, se realice un cambio por una alternativa recomendada de terapia inicial, o una nueva biopsia renal para guiar el tratamiento (2D).

- **Comentario.** Casi todos los pacientes se presentan con hematuria microscópica y proteinuria. El síndrome nefrótico y la insuficiencia renal son relativamente frecuentes. Si las lesiones histológicas son fundamentalmente crónicas puede existir escasa actividad clínica. El tratamiento debe ser ajustado de acuerdo a la extensión de la actividad o la cronicidad. No existe una definición estándar de respuesta al tratamiento para la NL clase III y IV, lo que hace difícil la comparación directa entre los ensayos clínicos. En la Tabla 3 se expresan los criterios de respuesta utilizados en la mayoría de los estudios terapéuticos.

La NL proliferativa (clase III o IV) es una enfermedad agresiva. Antes de 1970 la sobrevida renal y global de los pacientes era muy pobre (20-25%), esta ha mejorado dramáticamente con el uso de inmunosupresión intensiva. La clasificación de la ISN/IRP (Tabla 2) sugiere qué lesiones traducen actividad (A) o cronicidad (C). Las recomendaciones de tratamiento expresadas son para las lesiones activas o lesiones activas asociadas a lesiones crónicas, por lo que antes de iniciar el tratamiento se requiere revisar la biopsia detalladamente con el nefropatólogo. El tratamiento de la NL clase III y IV tiene como objetivo reducir rápidamente la inflamación del riñón con un tratamiento intensivo inicial (tratamiento inicial), y luego consolidar el tratamiento durante un tiempo más prolongado. El “tratamiento inicial” se denomina “de inducción”, en el entendido de que la remisión se consigue finalizada la misma; a menudo esto no sucede y la remisión se sigue produciendo en la “fase de mantenimiento”, es por ello que se prefiere el término “tratamiento inicial”. El beneficio de adicionar ciclofosfamida a los corticosteroides para el tratamiento inicial se demostró en ensayos controlados. Durante un largo plazo de seguimiento esta combinación disminuyó la frecuencia de las recaídas renales, enfermedad renal crónica y enfermedad renal terminal en comparación al uso de corticosteroides como único tratamiento. Con el objetivo de reducir la toxicidad de la terapia inicial, manteniendo la eficacia, se han generado modificaciones de la dosificación de ciclofosfamida y la introducción de MMF como una alternativa a la misma. La eficacia de los nuevos regímenes de tratamiento inicial debe evaluarse no sólo por las respuestas iniciales, sino también por los efectos a largo plazo sobre la recaída renal, y el desarrollo de ERC. En la Tabla 5 se resumen los regímenes utilizados para el tratamiento inicial.

Corticosteroides. Todos los regímenes utilizan dosis de corticosteroides similar: dosis inicial de prednisona oral hasta 1mg/kg/día, disminuyendo de acuerdo a la respuesta clínica durante 6-12 meses. La metilprednisolona intravenosa adicional se utiliza ampliamente en el inicio del tratamiento para la enfermedad más grave. Sin embargo, la dosis y la duración de los corticosteroides nunca ha sido objeto de evaluación por estudios controlados aleatorizados (ECAs).

Ciclofosfamida. La ciclofosfamida por vía intravenosa (0.5-1g/m²) administrada mensualmente durante 6 meses (régimen A, a veces llamado el régimen NIH) fue el primer tratamiento inmunesupresor que demostró en los ECAs ser superior a los corticosteroides solos. Un régimen de dosis bajas por vía intravenosa utilizando ciclofosfamida 500 mg cada 2 semanas, durante 3 meses (Régimen B, a veces

llamado el régimen "Euro-Lupus") tuvo una eficacia equivalente al régimen A en un ECA¹. Sin embargo, son pocos los pacientes que en el ensayo Euro-Lupus tenían enfermedad renal grave, por tanto sigue siendo incierto si el régimen B tiene eficacia equivalente al régimen A en NL III/IV severa, así como en pacientes de otras etnias. La ciclofosfamida oral en dosis de 1,0-1,5 mg/kg/día (dosis máxima de 150 mg/d) durante 2-4 meses (Régimen C) se ha utilizado como alternativa a la ciclofosfamida i/v². Tiene una eficacia equivalente en estudios observacionales prospectivos^{3,4} y también se ha mostrado equivalente a micofenolato en pacientes chinos⁵, aunque esto no se ha verificado en otras etnias. Han sido reportados más efectos adversos con ciclofosfamida oral en comparación con i/v, pero este no es un hallazgo consistente.

Micofenolato. El MMF (máximo 3 g/d) durante 6 meses (Régimen D) ha sido probado en un ECA en una población china, y fue equivalente al régimen C en lograr remisión; fueron excluidos de este estudio pacientes con NL grave. Un ECA (ALMS) reclutó 370 pacientes con NL clase III, IV y V y comparó el tratamiento de inicio con MMF con el utilizado en el régimen A. Se objetivó que MMF tuvo una tasa de respuesta equivalente a ciclofosfamida i/v a los 6 meses, con incidencia similar de eventos adversos, incluyendo infecciones graves y muerte. El micofenolato sódico con recubrimiento entérico también puede ser eficaz en la NL, según lo sugerido por un ensayo en pacientes resistentes a ciclofosfamida.

Otros regímenes. Existen ECAs que evaluaron el uso de otros tres regímenes como tratamiento inicial: corticosteroides combinados con azatioprina (1), ciclosporina (2), o la combinación de tacrolimus y MMF (3) (terapia "multidiana").

Azatioprina. Un ECA comparó el tratamiento inicial con azatioprina en combinación con metilprednisona i/v, (seguido de prednisona oral) versus ciclofosfamida i/v asociada a prednisona oral. A los 2 años, no hubo diferencia en la tasa de respuesta, observándose menos efectos adversos en el grupo que recibió azatioprina. Sin embargo, los estudios complementarios de estas cohortes mostraron mayor tasa de recaída tardía, mayor riesgo de duplicación de la creatinina sérica y más cronicidad en biopsias renales posteriores en el grupo que recibió azatioprina como tratamiento inicial.

Ciclosporina. Un ECA comparó ciclosporina con ciclofosfamida como tratamiento inicial en combinación con corticosteroides. La ciclosporina (4-5 mg/kg/d) fue utilizada por 9 meses, y luego se disminuyó durante los 9 meses siguientes. La ciclofosfamida se utilizó en un régimen diferente a los ensayos previos: ocho pulsos i/v (10mg/kg) en los primeros 9 meses, seguidos de cuatro o cinco pulsos orales (10mg/kg) en los siguientes 9 meses. No hubo diferencias en las respuestas o remisiones a los 9 o 18 meses, y la tasa de recaída después de 40 meses de seguimiento fue similar. Las infecciones y la leucopenia no difirieron entre los grupos.

Tacrolimus asociado a Micofenolato. Un ECA chino de pacientes con NL clase IV y V combinadas, evaluó la combinación de tacrolimus (4mg/d), MMF (1g/d) y corticosteroides orales ("terapia multidiana"). Se comparó con el tratamiento con pulso de ciclofosfamida iv mensual (0.75g/m² por 6 meses), asociada a corticosteroides orales. A los 6 meses, 90% de los pacientes tratados con esta terapia multidiana y 45% de los pacientes tratados con ciclofosfamida lograron la remisión completa o parcial (p= 0,002). Este régimen todavía no ha sido evaluado en otros grupos étnicos.

Rituximab fue evaluado como tratamiento inicial de NL III / IV en el estudio LUNAR. El objetivo de LUNAR fue evaluar eficacia y seguridad del uso del Rituximab en Nefritis Lúpica en tratamiento con

prednisona (PDN) y MMF. Se analizó la respuesta renal a la semana 52. Se enrolaron 144 pacientes con NL tipo III o IV (PDN y MMF), con edad entre 16-75 años. El seguimiento fue de 52 semanas y se dividieron en 2 subgrupos; Placebo y Rituximab. Se excluyeron pacientes con FG < 25 ml/min y/o con fibrosis intersticial y esclerosis glomerular mayor al 50%. No hubo diferencias en respuesta renal parcial, completa y no respuesta entre grupos. El grupo Rituximab presentó mayor proporción de neutropenia y leucopenia. Ambos grupos presentaron igual frecuencia de infecciones. LUNAR por tanto no pudo demostrar la superioridad de la adición de Rituximab al tratamiento con GC + MMF para el tratamiento de la NL III/IV.

El uso de la ciclofosfamida en el tratamiento de la NL clase III / IV se convirtió en rutina después de que un ECA prospectivo demostró que asociada a los corticosteroides redujo el desarrollo de enfermedad renal crónica extrema (ERCE). Otros estudios mostraron que la adición de ciclofosfamida a los corticosteroides disminuye las recaídas, determina mayor tasa de remisión y disminuye el desarrollo de ERC⁹. El análisis retrospectivo de las biopsias renales evolutivas de pacientes que habían participado en los ensayos de la NIH, demostró que quienes recibieron sólo corticosteroides tuvieron un aumento en el índice de cronicidad (mediana de 44 meses después del tratamiento), mientras que los pacientes que recibieron corticosteroides y ciclofosfamida (u otros fármacos inmunosupresores) no tenían ningún cambio en el índice de cronicidad. Una crítica de estos estudios es el pequeño número de pacientes, especialmente durante largo plazo de seguimiento. No hubo diferencias significativas en los resultados entre ciclofosfamida i/v y oral en el ECA original que condujo al uso generalizado del Régimen A, pero la toxicidad vesical (cistitis química) que presentaron los pacientes que recibieron ciclofosfamida oral determinó que el estándar de tratamiento fuera en base a ciclofosfamida i/v. En este régimen inicial, los pacientes fueron expuestos a grandes cantidades acumulativas de ciclofosfamida (hasta 4 mg/kg/día v/o y múltiples dosis de ciclofosfamida i/v, durante una media de 4 años), mucho mayores que las recomendadas en la actualidad. Dado el potencial desarrollo de neoplasias futuras, principalmente hematológicas, estas grandes dosis acumulativas de ciclofosfamida se deben evitar. Se aconseja una dosis acumulativa máxima de 36g en pacientes con lupus sistémico. Esto se refleja en los Regímenes A-C. Otras consideraciones importantes para reducir la toxicidad de la ciclofosfamida son:

- Disminuir la dosis 20% o 30% en los pacientes con aclaramiento de creatinina 25-50 y 10-25ml/min, respectivamente
- Ajustar la dosis para mantener el día 10-14 un recuento de leucocitos (nadir) $\geq 3000/\text{ml}$. Cuando se usa ciclofosfamida oral, el recuento de glóbulos blancos deben ser controlado semanalmente y la dosis de ciclofosfamida debe ajustarse para mantener leucocitos $\geq 3000/\text{ml}$. La leucopenia requiere una evaluación cuidadosa, ya que tanto el lupus sistémico como la ciclofosfamida pueden causar supresión de la médula ósea.
- Para minimizar la toxicidad vesical con ciclofosfamida oral, se sugiere instruir a los pacientes para tomar ciclofosfamida en la mañana, y beber el líquido extra en cada comida y al acostarse. El uso de sodio-2-mercaptopetano (mesna) también minimiza el riesgo de cistitis hemorrágica cuando la ciclofosfamida se administra en forma de pulsos i/v.
- Para proteger la fertilidad, a las mujeres se les debe ofrecer profilaxis con leuprorelin y a los

hombres con testosterona, mientras que la ciclofosfamida está siendo administrada . La administración de leuprolide debe ser programada cuidadosamente en relación con la ciclofosfamida para maximizar el beneficio. La criopreservación de tejido ovárico es una opción adicional, pero costosa. La eficacia de la testosterona en la preservación de la fertilidad en los hombres está poco establecida, por lo que se les debe ofrecer la posibilidad de almacenar semen en bancos de semen.

En el anexo se asocia una hoja estructurada para efectuar la indicación de ciclofosfamida i/v (*Anexo I*)

Dada la toxicidad de la ciclofosfamida, se llevaron a cabo estudios para determinar si el régimen de dosificación podría ser modificado. Un ECA ha probado la eficacia (en caucásicos) de dosis bajas de ciclofosfamida y corta duración (régimen B) . Este régimen dio lugar a un mayor porcentaje de remisiones y una menor incidencia de infecciones graves que el Régimen A, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. A largo plazo (seguimiento medio de 10 años) los resultados también fueron similares al régimen A . En este estudio la mayoría de los pacientes era de raza blanca y no tenía enfermedad clínicamente severa. Por lo tanto, no está claro si este protocolo es efectivo en pacientes de diferente etnia, o con NL III/IV severa. Se propuso un régimen libre de ciclofosfamida (régimen D), utilizando MMF durante los primeros 6 meses de tratamiento (en lugar de ciclofosfamida secuencial seguida de MMF). La base de este enfoque fueron tres estudios pequeños de MMF en Asia, y un estudio más grande (140 pacientes) en EEUU''. Los estudios de Asia concluyeron que el MMF fue equivalente a la ciclofosfamida, pero el ensayo en EEUU demostró que el MMF fue superior a la ciclofosfamida i/v, aunque muchos pacientes no alcanzaron el objetivo de dosis de ciclofosfamida, y un porcentaje significativo de los pacientes no mostró ninguna respuesta o se retiró del estudio. Se encontraron resultados similares en un cohorte egipcia. Un análisis post hoc del ensayo ALMS mostro que pacientes negros, hispanos y mestizos (por lo general se considera que tienen NL más resistente), tuvieron resultados inferiores con ciclofosfamida en comparación con MMF. Se requiere más información de los ECA antes de poder hacer recomendaciones sobre la eficacia de MMF en pacientes de etnias específicas. Debido a que la tasa de respuesta renal para la NL clase III y IV (con cualquiera de las terapias iniciales hasta ahora discutidas) es 60% a los 6-12 meses, un ECA comparo añadir rituximab o placebo a MMF más corticosteroides para el tratamiento inicial. Se propuso determinar si las tasas de remisión podrían mejorar. Este ECA se basó en pequeños ensayos abiertos, no controlados, que sugerían que rituximab puede ser eficaz en la NL proliferativa, ya sea como tratamiento inicial o para la enfermedad refractaria''''. Sin embargo, no hubo diferencias entre los grupos de rituximab y placebo en términos de remisión completa o parcial. Por tanto, rituximab no puede recomendarse como tratamiento inicial adyuvante en la NL proliferativa.

Elección del tratamiento inicial

Los pacientes de los dos estudios más grandes que compararon MMF frente a ciclofosfamida tenían NL menos severa, evaluada según el grado de proteinuria y función renal. Por tanto, NL clase III/IV severa puede preferirse un protocolo que contenga ciclofosfamida como terapia inicial. Sin embargo, un subgrupo de pacientes del estudio ALMS tenía NL grave y respondió al tratamiento inicial con MMF, por

lo que se requieren más datos para sacar conclusiones definitivas. En pacientes con NL proliferativa, de menor severidad se puede considerar un régimen inicial que no contenga ciclofosfamida. El efecto beneficioso de la ciclofosfamida en la preservación de la función renal fue significativo después de 3-5 años de seguimiento". Este periodo de tiempo es el necesario para mostrar una diferencia en la sobrevida renal a largo plazo entre las terapias iniciales, por lo tanto, debe tenerse en cuenta al evaluar los nuevos regímenes que no contienen ciclofosfamida como terapia inicial para la NL clase III/IV. Por ejemplo, el Grupo de Trabajo Holandés encontró que la azatioprina, era equivalente a ciclofosfamida como terapia inicial de la NL clase III y IV. Sin embargo, a largo plazo, las biopsias repetidas mostraron más daño crónico con azatioprina, así como una mayor incidencia de recidiva renal y duplicación de la creatinina sérica. En un estudio a largo plazo con MMF como terapia inicial continua, en comparación con ciclofosfamida seguida de azatioprina, no hubo diferencias significativas en la función renal entre los grupos después de una mediana de 64 meses. Sin embargo, en el grupo de MMF, más pacientes tuvieron recaídas, con proteinuria $>1\text{g/d}$, y creatininemia $>2\text{mg/dl}$ persistentemente elevada. Estos hallazgos clínicos se han asociado en otros estudios, con deterioro de la función renal a largo plazo. Después del periodo de tratamiento de 6 meses iniciales, el ensayo ALMS se extendió durante 3 años para evaluar la terapia de mantenimiento, ya sea con MMF o azatioprina. Aunque no fue diseñado para comparar la eficacia a largo plazo de la terapia inicial, hubo una tendencia (no significativa) hacia un menor número de fracasos del tratamiento en aquellos que recibieron ciclofosfamida como terapia inicial en comparación con MMF. Este resultado fue independiente de si la terapia de mantenimiento fue azatioprina o MMF.

6.4: NL Clase III (LN focal) y NL clase IV (LN difusa)

Terapia de mantenimiento

6.4.1: Se recomienda que después que la terapia inicial se haya completado, los pacientes con NL clase III y IV reciban tratamiento de mantenimiento con azatioprina (1.5 a 2.5 mg/kg/d) o MMF (1-2 g/d dividido en dos dosis), y dosis bajas de corticosteroides orales (10 mg/d de prednisona o equivalente) (1B)

6.4.2: Sugerimos utilizar ICN asociados a dosis bajas de corticosteroides para el tratamiento de mantenimiento en aquellos pacientes que no toleran el MMF o la azatioprina (2C)

6.4.3: Sugerimos que después de lograr la remisión completa, la terapia de mantenimiento se continúe durante al menos 1 año antes de considerar la disminución de la inmunosupresión. (2D)

6.4.4: Si la remisión completa no se ha alcanzado después de 12 meses de terapia de mantenimiento, considere la realización de una biopsia renal nueva antes de determinar si se indica un cambio en el tratamiento. (Sin grado)

6.4.5: Si durante la terapia de mantenimiento la función renal se deteriora y/o la proteinuria aumenta, se sugiere que se aumente al nivel anterior de inmunosupresión que controlaba la NL. (2D)

Hay evidencia de calidad moderada de los ECAs que en pacientes con NL clase III/IV se requiere prolongar la terapia de mantenimiento después del tratamiento inicial. También hay evidencia de calidad moderada, de que la terapia de mantenimiento con azatioprina o MMF es superior a ciclofosfamida. La evidencia de que la azatioprina y la ciclosporina A, tienen una eficacia comparable como terapias de mantenimiento para la NL clase III/IV, es de calidad moderada. Hay evidencia de muy baja calidad para guiar la duración de la terapia de mantenimiento después de la remisión completa, pero estudios aleatorizados de NL clase III/IV han prolongado el tratamiento de mantenimiento durante varios años. La necesidad de terapia de mantenimiento surgió porque los pacientes tratados solamente con ciclofosfamida i/v durante 6 meses, mostraron tener una mayor frecuencia de recaídas.

Elección de la terapia de mantenimiento. Hay varias opciones para el tratamiento de mantenimiento (después del tratamiento inicial) de la NL proliferativa. Los datos disponibles no permiten una recomendación definitiva sobre la elección del tratamiento de mantenimiento, aunque en una cohorte multiétnica el MMF fue superior a la azatioprina. Al momento de elegir deben ser considerados factores específicos de cada paciente, tales como el deseo de embarazo o la aparición de efectos secundarios. Una cohorte de pacientes (principalmente negros e hispanos) con NL clase III/IV fue tratado con bolos mensuales de ciclofosfamida hasta siete ciclos, seguidos de azatioprina o MMF, en comparación con pacientes tratados con 6 pulsos mensuales de ciclofosfamida seguido de pulsos de ciclofosfamida trimestrales durante 1 año después de la remisión. Los pacientes tratados con azatioprina o MMF (72 meses de seguimiento) tuvieron menor probabilidad de alcanzar el punto final compuesto de muerte o enfermedad renal crónica que el grupo tratado con ciclofosfamida, y experimentaron menos efectos adversos. El ensayo MAINTAIN comparó MMF con azatioprina como terapia de mantenimiento en una población predominantemente de raza blanca después del tratamiento inicial con dosis bajas de ciclofosfamida (Régimen B). No todos los pacientes habían logrado la remisión después del tratamiento inicial. El punto final primario fue el tiempo hasta la recaída renal. Después de al menos 3 años de seguimiento, este ensayo encontró que MMF y azatioprina fueron equivalentes. La extensión del estudio ALMS comparó MMF y azatioprina como terapia de mantenimiento después del período de tratamiento inicial de 6 meses (Régimen D). Los pacientes entraron en esta fase de extensión sólo si lograban una remisión completa o parcial después del tratamiento inicial. Con un seguimiento de más de 3 años, el punto final combinado (muerte, enfermedad renal terminal, empuje renal, duplicación sostenida de la Cr, o necesidad de tratamiento de rescate) se alcanzó en 16% de los pacientes tratados con MMF en comparación con 32% de los pacientes tratados con azatioprina ($p<0.003$). La superioridad de MMF sobre la azatioprina fue independiente de la terapia inicial o la raza del paciente. Un ECA piloto con 69 pacientes con NL clase III/IV sugirió que 2 años de ciclosporina pueden ser tan efectivos como 2 años de la azatioprina para el mantenimiento (después del tratamiento inicial con prednisona y ciclofosfamida oral), en términos de prevención, reducción de proteinuria y recaída. Otro ECA mostró que la

ciclosporina fue tan eficaz como la azatioprina en reducir la necesidad de corticosteroides de mantenimiento en pacientes con lupus sistémico grave, pero sólo 29% de los éstos tenían NL.

Duración de la terapia. Pocos pacientes alcanzan la remisión completa a los 6 meses, y las biopsias renales después de 6 meses del tratamiento inicial han demostrado que si bien la inflamación activa tiende a mejorar, la resolución completa de los cambios patológicos es inusual⁷⁷. En consonancia con este hallazgo, la mejoría clínica en la NL clase III/IV continúa mucho más allá de 6 meses durante la fase de mantenimiento^{78,79}. Las decisiones para cambiar el tratamiento no deben basarse solamente en el sedimento de orina. Una nueva biopsia renal puede considerarse si la función renal se deteriora. No hay evidencia para ayudar a determinar la duración de la terapia de mantenimiento. El promedio de duración de la inmunosupresión fue de 3,5 años en siete ECAs^{77,78}. Sugerimos por tanto que la terapia inmunosupresora se disminuya lentamente después que los pacientes han estado en remisión completa durante un año. Si un paciente tiene historia de recaídas renales puede ser prudente extender la terapia de mantenimiento. La inmunosupresión se debe continuar en los pacientes que logran sólo una remisión parcial. Sin embargo, la estrategia de tratar de convertir una remisión parcial a una remisión completa mediante el aumento de los corticoides o el uso de agentes inmunosupresores alternativos no se sustenta en evidencia. Hay pocos datos sobre biopsias repetidas después del tratamiento. Las biopsias realizadas dos o más años después de la terapia inicial con frecuencia siguen mostrando actividad, especialmente cuando todavía hay proteinuria significativa o una creatininemia anormal. Un estudio encontró que en pacientes con NL clase III y IV inicial, sólo 40% había vuelto a la clase II al repetir la biopsia después de 2 años de terapia inmunosupresora; la creatinina plasmática y la magnitud de la proteinuria al momento de la segunda biopsia no diferenciaron entre el grupo que volvió a la clase II y el grupo que se quedó en clase III o IV.

Factores predictores de respuesta al tratamiento en NL clase III/IV. Las tasas de respuesta comunicadas se ven afectadas por la variabilidad en la definición de remisión y los regímenes de tratamiento iniciales. Aunque la remisión completa debe ser la meta, alcanzar al menos una remisión parcial mejora significativamente el pronóstico renal y la mortalidad de los pacientes en comparación con ninguna remisión. Las tasas de respuesta a 6-12 meses (parciales y completas) de varios ensayos con pacientes de raza negra, blanca, hispanos, mexicanos y mestizos son entre 20% y 85%^{77,78}. Las tasas de remisión completa a los 6-12 meses en esos estudios fueron entre 8% y 30%. Por el contrario, en los ensayos clínicos, los pacientes chinos tuvieron una consistentemente mejor tasa de respuesta del 90% y una tasa de remisión completa de 60-80%⁷⁹. Los análisis multivariados de estudios retrospectivos indican que los predictores más importantes para no lograr la remisión son: la creatininemia al inicio del tratamiento, la magnitud del aumento de la creatinina plasmática durante la recaída, el retraso en iniciar la terapia durante más de 3 meses después del diagnóstico clínico NL y la gravedad de la proteinuria. En un estudio prospectivo no hubo variables clínicas predictivas de alcanzar la remisión en el análisis multivariado, mientras que otro estudio prospectivo mostró que la creatinina plasmática inicial fue predictor de remisión completa. El análisis multivariado de un estudio prospectivo, mostró que el fracaso en lograr la remisión completa fue un factor de riesgo para la recaída renal, mientras que otros estudios no han encontrado variables que puedan predecir de manera independiente una recaída renal.

Monitoreo de la terapia de la NL clase III/IV. El progreso del tratamiento de la NL se controla con mediciones seriadas de proteinuria y creatininemia. No hay ningún biomarcador de mayor valor probado

para valorar la respuesta renal en el lupus. Al igual que en otras glomerulopatías proteinúricas, la resolución de la proteinuria es el predictor de sobrevida renal más fuerte⁹ por lo tanto, un tratamiento eficaz deberá disminuir la proteinuria en el tiempo. También se espera que la terapia sea eficaz en reducir el valor de creatinina elevada. El sedimento de orina debe ser vigilado, específicamente en busca de resolución de los cilindros celulares. La hematuria, sin embargo, puede persistir durante meses, incluso si la terapia es eficaz en mejorar la proteinuria y disfunción renal. Es deseable valorar marcadores serológicos de actividad del lupus (complemento, niveles de anticuerpos de ADN de doble cadena) esperando que se normalicen con el tratamiento. Sin embargo, C3, C4, y los anticuerpos anti ADN de doble cadena tienen una baja sensibilidad (49-79%) y especificidad (51-74%) en relación con la actividad de la NL¹⁰.

6.5: NL Clase V (NL membranosa)

6.5.1: Se sugiere que los pacientes con NL clase V, con función renal normal y proteinuria en rango no nefrótico, sean tratados con anti-proteinuricos y fármacos antihipertensivos. Sólo recibirán corticosteroides y tratamiento inmunosupresor si las manifestaciones extrarrenales de lupus sistémico lo indican. (2D)

6.5.2: Se sugiere que los pacientes con NL clase V pura y proteinuria nefrótica persistente, sean tratados con corticosteroides asociados a un agente inmunosupresor: ciclofosfamida (2C), o ICN (2C) o MMF (2D) o azatioprina (2D).

- **Comentario.** En la NL clase V, el principal hallazgo clínico es la proteinuria, a menudo de rango nefrótico, con o sin hematuria; la función renal usualmente es normal. Si la clase III o IV también está presente, el sedimento de orina puede ser más activo y el deterioro renal es más probable. La NL clase V pura, aunque considerada como indolente en comparación con la NL clase III y IV, se asocia al desarrollo de enfermedad renal crónica y enfermedad renal terminal, sobre todo si hay proteinuria intensa. La proteinuria de rango nefrótico no suele remitir espontáneamente. Sólo ha habido un ECA en NL clase V que comparó corticosteroides e inmunosupresores con corticosteroides solos. Ha habido un par de pequeños ensayos, retrospectivos de MMF y azatioprina en NL clase V. No se han realizado estudios sobre el efecto del tratamiento de la NL clase V sobre los resultados renales a largo plazo. El pronóstico para los pacientes con lesiones membranosas y proliferativas (es decir, clase V asociada a clase III o IV) es menos favorable que la clase V pura, y similar a la de los pacientes con clase III o IV. Los pacientes con lesiones membranosas y proliferativas deben ser tratados de manera similar a los que tienen NL clase III y IV. No hay datos convincentes para tratar con inmunosupresores la NL clase V que se presenta con proteinuria no nefrótica. Sin embargo, teniendo en cuenta los efectos adversos de la proteinuria en el riñón, es razonable tratar a estos pacientes con fármacos antihipertensivos y antiproteinuricos. Estas terapias pueden reducir la proteinuria en hasta un 30-50% en la NL clase V. También deben usarse como complemento de la inmunosupresión en los

pacientes con proteinuria en rango nefrótico. La justificación para el tratamiento inmunsupresor de la NL clase V que se presenta con proteinuria nefrótica es el siguiente: el descenso del filtrado glomerular ocurre en aproximadamente el 20% de los casos de NL clase V, y la ERCE en aproximadamente 8-12% después de 7 a 12 años⁷⁷ con un solo estudio que informó muerte o enfermedad renal terminal en el 28% de los pacientes a los 10 años. La remisión espontánea de la proteinuria intensa se produce en una minoría de pacientes con NL clase V. Los efectos adversos de la proteinuria mantenida incluyen dislipemia y aterosclerosis, lo que contribuye a la morbilidad cardiovascular y la mortalidad, e hipercoagulabilidad con trombosis arteriales y venosas. Los eventos trombóticos pueden ocurrir en 13-23% de la NL clase V, y se han asociado con anticuerpos antifosfolípidos, y/o a la presencia de síndrome nefrotico⁷⁸. Sólo un ECA examinó el tratamiento de la NL clase V. Este estudio comparó la adición de ciclofosfamida o ciclosporina a la prednisona en una cohorte de EE.UU. que incluyó pacientes de raza negra, hispanos y blancos. Tanto la ciclofosfamida como la ciclosporina aumentaron significativamente la respuesta (remisión completa 40-50% vs. 14% a los 12 meses). Sin embargo, las recaídas después de suspender la terapia fueron mucho más frecuentes en los tratados con ciclosporina (40% en el primer año) en comparación con los tratados con ciclofosfamida (sin recaídas en 48 meses de seguimiento). En el mismo estudio, el único predictor independiente de fracaso en lograr la remisión fue la proteinuria inicial superior a 5 g/d. La imposibilidad de lograr una remisión sostenida fue factor de riesgo para el deterioro de la función renal. Ha habido pequeñas series retrospectivas no controladas con MMF y azatioprina con o sin corticosteroides en NL clase V⁷⁹. En general, estos estudios han mostrado tasas de remisión completa de 40 a 60% a 6-12 meses. Un pequeño ensayo abierto de tacrolimus en NL clase V mostró una tasa de remisión completa de 39% a los 6 meses. Son necesarios más ECA antes de que estos regímenes puedan ser recomendados. En suma, los pacientes con NL clase V asociada a lesiones proliferativas (NL clase III o IV) pueden tener un pronóstico menos favorable, y su tratamiento debe guiarse por el componente proliferativo.

6.6: NL Clase VI (esclerosis avanzada)

6.6.1: Se sugiere que los pacientes con NL clase VI sean tratados con corticosteroides y/o inmunsupresores guiados por las manifestaciones extrarrenales de lupus sistémico. (2D)

- **Comentario.** El cuadro clínico predominante en la NL clase VI es el deterioro grave del filtrado glomerular, por lo general acompañado de proteinuria y a veces de hematuria. La NL clase VI es reflejo de una lesión crónica con pérdida de masa renal funcional y sin lesión inmunomediada activa. La inmunsupresión por tanto, no está indicada. A pesar de la ausencia de NL activa, los pacientes aún pueden tener manifestaciones extrarrenales del lupus sistémico que requieran

inmunosupresión. Al igual que con la ERC de cualquier etiología, el tratamiento con antiproteinúricos y antihipertensivos está indicado con el fin de preservar la función renal residual y retrasar la enfermedad renal terminal.

6.7: Tratamiento general de la NL

6.7.1: Se sugiere que todos los pacientes con NL de cualquier clase sean tratados con hidroxicloroquina (dosis máxima diaria de 6-6,5 mg/kg de peso corporal ideal), a menos que tengan una contraindicación específica a este fármaco. (2C)

- **Comentario.** Existe evidencia de que la hidroxicloroquina puede proteger contra la aparición de NL, disminuye recaídas, progresión a ERCE y trombosis vasculares. Tiene además un impacto favorable sobre el perfil lipídico. En un estudio prospectivo, la hidroxicloroquina fue mantenida o retirada en una cohorte de pacientes que la recibían previo al diagnóstico de NL. Cuando los grupos fueron comparados, quienes se mantuvieron tratados con hidroxicloroquina antes de desarrollar NL, tuvieron una frecuencia más baja de la ERCE, eventos cardiovasculares y eventos trombóticos. Un estudio retrospectivo encontró que el tratamiento con hidroxicloroquina protegía contra la trombosis arterial y venosa. En un estudio prospectivo observacional de cohortes, en pacientes con NL, la hidroxicloroquina demostró retrasar el daño renal: la probabilidad acumulada de reducción de un 50% del filtrado glomerular o progresión a ERCE después de 10 años, fue de 38% para pacientes tratados con hidroxicloroquina y 70% para los que no la recibieron. Los pacientes tratados con hidroxicloroquina deben someterse a exámenes oculares anuales para valorar toxicidad retiniana, sobre todo después de 5 años de uso continuo.

6.8: Recaída de la NL

6.8.1: Se sugiere que una recaída de NL, después de la remisión completa o parcial, sea tratada con la misma terapia inicial seguida de la terapia de mantenimiento que fue eficaz en la inducción de la remisión inicial. (2B)

6.8.1.1: Si repetir la terapia original determina riesgo vital del paciente por exposición excesiva a ciclofosfamida, sugerimos un régimen inicial sin ciclofosfamida (Régimen D, tabla 5) (2B)

6.8.2: Si hay sospecha de que la clase histológica puede haber cambiado, o frente a la duda de si una elevación de la creatininemia y/o proteinuria responden a actividad o son consecuencia de lesiones crónicas, se considera la posibilidad de realizar una nueva biopsia renal. (Sin grado)

- **Comentario.** La NL es un trastorno recidivante. Las recaídas se asocian al desarrollo de ERC. Los hallazgos patológicos en la NL pueden cambiar con una recaída, y tales cambios no pueden predecirse con certeza por las manifestaciones clínicas. De los ECAs surge que 40% de los

pacientes con respuesta completa experimentaron una recaída renal en una mediana de 41 meses después de la remisión, y el 63% de los respondedores parciales habían tenido un empuje renal en una mediana de 11,5 meses después de la respuesta. El factor de riesgo más fuerte para predecir una recaída es la incapacidad de lograr una remisión completa. Es importante reconocer y tratar las recaídas, debido a que las sucesión de las mismas puede determinar ERCE. Esta afirmación se basa en estudios con repetición de biopsias renales, que mostraron un aumento en el índice de cronicidad en la segunda biopsia, incluso después haber logrado un tratamiento exitoso. La NL puede transformarse de manera espontánea de una clase a otra. La transformación más común es la de la clase III a IV. Un estudio reciente, retrospectivo, encontró que la transformación con más relevancia clínica, es usualmente de una clase no proliferativa a una proliferativa. Son claves para sospechar este cambio, el desarrollo de proteinuria en rango nefrótico y los cambios en la actividad del sedimento de orina, aunque el diagnóstico definitivo es por biopsia renal. La recaída renal se diagnostica por criterios clínicos, basados en cambios en el sedimento de orina, la tasa de excreción de proteínas, y el cambio de la creatininemia desde los valores basales. No existe un consenso sobre la definición de recaída renal; criterios utilizados en varios estudios publicados se muestran en la Tabla 6³⁰. Una caída en los niveles del complemento plasmático y un aumento del título de anticuerpos anti-ADN tienden a apoyar un diagnóstico de recaída, pero no necesariamente están presentes.

6.9: Tratamiento de la enfermedad resistente

6.9.1: En los pacientes con empeoramiento de la Creatininemia y / o de la proteinuria después de completar uno de los regímenes de tratamiento inicial, considere la realización de una nueva biopsia renal para distinguir NL activa de cicatrices. (Sin grado)

6.9.2: Considere tratar a los pacientes con agravación de la creatininemia y/o de la proteinuria, que continúan teniendo NL activa en la biopsia, con uno de los regímenes de tratamiento inicial alternativos. (Sin grado)

6.9.3: Se sugiere que los no respondedores, que han fracasado a más de uno de los regímenes iniciales recomendados pueden ser considerados para el tratamiento con rituximab, inmunoglobulina o ICN. (2D).

Se espera que la mayoría de los pacientes muestren alguna evidencia de respuesta al tratamiento después de un año de terapia, aunque la remisión completa se puede producir más allá de un año. No hay datos prospectivos en pacientes que no muestran una respuesta al menos parcial; es razonable, sin embargo, repetir la biopsia y determinar si ha habido un cambio en la histología renal que pueda explicar el fracaso del tratamiento. Tampoco hay datos prospectivos de pacientes que no responden al tratamiento inicial, sin embargo, es razonable intentar un segundo curso de la terapia inicial con un régimen alternativo, según lo dictado por la nueva biopsia. Se han realizado pequeños estudios con terapias "de rescate" para pacientes

que han sido refractarios a pesar de múltiples intentos de tratamiento. En las cohortes prospectivas y retrospectivas, independientemente del tratamiento inicial con diferentes protocolos, y seguimiento bajo diferentes definiciones de remisión, la mayoría de los pacientes que remitieron, lo hizo dentro del primer año de tratamiento⁷⁷. Generalmente, los estudios muestran que el 50% de los pacientes tienen una remisión (completa o parcial) a los 12 meses, con otro 5-25% que remiten a los 24 meses. La mitad de las remisiones completas se alcanzaron a los 12 meses y la otra mitad a 20-24 meses. No existe una definición de consenso de NL refractaria. Un paciente puede ser considerado como refractario si los regímenes de ciclofosfamida convencionales o los regímenes sin ciclofosfamida no han funcionado. Si al repetir la biopsia se confirma NL activa y es la causa de las manifestaciones clínicas, no hay información definitiva para guiar la terapia. Los tratamientos de rescate sólo se han evaluado en pequeños estudios observacionales. La evidencia de que la NL refractaria puede ser tratada con rituximab viene sólo de pequeños estudios⁷⁸. En muchos de estos pacientes había fracasado el tratamiento con las terapias convencionales. Rituximab puede ser considerada como una terapia de rescate cuando las opciones terapéuticas habituales se han agotado. Este uso de rituximab está en contraste con la falta de utilidad como tratamiento complementario a un régimen estándar inicial (Régimen D) para NL proliferativa. La evidencia para el uso de inmunoglobulina i/v en casos refractarios es de muy baja calidad. Se ha utilizado en pocos pacientes con NL proliferativa, y en algunos ha demostrado una eficacia comparable a la ciclofosfamida. Algunas formulaciones de inmunoglobulina i/v (que contienen sacarosa) han demostrado ser nefrotóxicas, por lo tanto es mejor evitarlas en pacientes con insuficiencia renal previa. Sólo hay evidencia de pequeños ensayos prospectivos abiertos para el uso de ciclosporina en dosis baja (2,5 mg / kg / día) para el tratamiento de NL refractaria. A pesar de que el filtrado glomerular no mejoró, la mayoría de los pacientes tuvieron una reducción de la proteinuria, resolución de la hematuria y menor requerimiento de corticosteroides. Del mismo modo, un ensayo prospectivo utilizó tacrolimus (3 mg/día) en pacientes con NL en los que los corticosteroides no se podrían reducir, y demostró una mejoría en la proteinuria y los niveles de C3.

6.10: NL y microangiopatía trombótica (MAT)

6.10.1: Se sugiere que la nefropatía asociada a anticuerpos antifosfolípidicos (N-aAF) en pacientes con lupus sistémico, con o sin NL, sea tratada con anticoagulación (INR objetivo entre 2-3). (2D)

6.10.2: Se sugiere que los pacientes con lupus sistémico y púrpura trombocitopénica-trombótica (PTT) reciban recambio plasmático terapéutico como parte del tratamiento (al igual que los pacientes con PTT sin lupus sistémico). (2D)

La microangiopatía trombótica (MAT) asociada al Lupus puede ocurrir sola o en combinación con NL. La MAT en el lupus sistémico puede ocurrir en asociación con hipertensión acelerada, esclerosis sistémica, PTT, o SAF. Mientras que la MAT asociada al SAF, PTT e hipertensión acelerada se caracteriza usualmente por presentarse con injuria renal aguda (IRA), el SAF también puede causar

insuficiencia renal lentamente progresiva con pocas manifestaciones clínicas específicas. En estudios retrospectivos, la N-aAF ocurrió en aproximadamente 30% de los pacientes con lupus sistémico. El anticoagulante lúpico estuvo presente en 30-52% de los pacientes N-aAF y los anticuerpos anticardiolipina en 72-95%; 15% de pacientes con N-aAF no tuvo ningún marcador serológico". Las pruebas de rutina no identifican la totalidad de anticuerpos antifosfolipídicos, por lo tanto, aquellos con pacientes con MAT y negatividad para anticuerpos antifosfolipídicos deben ser tratados de la misma forma que los pacientes con anticuerpos positivos. Se necesita un alto índice de sospecha junto con una biopsia renal compatible para confirmar el diagnóstico. En la Tabla 7 se enumeran los criterios requeridos para el diagnóstico de N-aAF. El síndrome antifosfolipídico (SAF) se produce con frecuencia en el lupus sistémico, y hay pruebas de calidad moderada de que la falta de tratamiento puede conducir a la enfermedad renal crónica o enfermedad renal terminal, a pesar de un control adecuado de la NL u otras manifestaciones de lupus sistémico con inmunosupresión. Aunque no existen estudios específicos de anticoagulación para SAF en pacientes con lupus sistémico, ha habido dos ECAs que valoraron la intensidad de la terapia con warfarina en SAF. Ninguno encontró diferencia en los eventos trombóticos si el INR se mantuvo entre 2-3 o entre 3-4, pero las complicaciones hemorrágicas fueron mayores cuando INR se mantuvo por encima de 3. El púrpura trombocitopénico trombótico se asocia con alta mortalidad en el lupus sistémico. No hay ECAs que guíen el tratamiento del PTT en el marco del lupus sistémico, pero parece razonable utilizar los regímenes que han sido beneficiosos en el tratamiento del PTT en pacientes sin lupus.

6.11: NL y embarazo.

6.11.1: Se sugiere que las pacientes sean aconsejadas para postergar el embarazo hasta que se haya logrado una remisión completa de la NL. (2D)

6.11.2: Sugerimos la planificación del embarazo siempre que sea posible, incluyendo dentro de ésta la consulta preconcepcional con equipo multidisciplinario que incluya obstetra, internista y nefrólogo entre otros. (Sin grado)

6.11.3: Se recomienda no utilizar ciclofosfamida, MMF, IECA o ARA-II durante el embarazo. (1A)

6.11.4: Se sugiere continuar con la hidroxicloroquina durante el embarazo. (2B)

6.11.5: Se recomienda que las pacientes con NL que quedan embarazadas durante el tratamiento con MMF se conviertan a azatioprina. (1B)

6.11.6: Se recomienda que las pacientes que presenten una recaída de la NL durante el embarazo reciban tratamiento con corticoides, y dependiendo de la gravedad de la recaída se asocie azatioprina. (1B)

6.11.7: Si las pacientes embarazadas están recibiendo corticosteroides o azatioprina, se sugiere que estos fármacos no se disminuyan durante el embarazo y se mantengan hasta pasados al menos los 3 primeros meses luego del parto. (2D)

6.11.8: Se sugiere la administración de dosis bajas de aspirina durante el embarazo antes de la semana 16, para reducir el riesgo de preeclampsia. (2C)

6.11.9: Sugerimos que las embarazadas con NL sean controladas en unidades de “embarazo de alto riesgo”, por parte de un equipo multidisciplinario integrado por obstetra, internista y nefrólogo entre otros. (Sin grado)

6.11.10: Sugerimos realizar un control clínico y paraclínico periódicos en busca de signos de actividad de la NL durante el embarazo (tabla 8). (Sin grado)

- **Comentario.** Los datos sugieren que la NL activa o la NL en remisión parcial se asocia con un aumento en la pérdida fetal y un aumento de la tasa de recaída renal durante el embarazo. Ciclofosfamida, MMF, IECA y ARA-II son fármacos teratogénicos. Hidroxicloroquina, azatioprina y corticosteroides se han utilizado con seguridad durante el embarazo en pacientes con lupus sistémico. Dosis bajas de aspirina pueden disminuir las pérdidas fetales en el lupus sistémico. El riesgo de pérdida fetal en pacientes con NL ha sido examinado en varias series retrospectivas. En un estudio de casos y controles de 78 embarazos, la incidencia de pérdida fetal no fue diferente en pacientes con historia de NL previa en comparación con aquellas con lupus sistémico sin NL. En pacientes con NL en remisión, se ha documentado pérdida fetal en 8-13%²⁹. En contrapartida, en pacientes con NL activa, la pérdida fetal fue significativamente mayor (35%)³⁰. Además de la actividad clínica de la NL, la hipocomplementemia parece ser un factor de riesgo para pérdida fetal, mientras que el uso de dosis bajas de aspirina puede tener un efecto protector. En un estudio retrospectivo de 113 embarazos en pacientes con NL, la hipocomplementemia confiere un riesgo relativo de 19 para la pérdida fetal, y la aspirina le confiere un RR de 0.11. Todos los pacientes en este estudio eran caucásicos, así que los resultados pueden no ser aplicables a otras etnias. La hidroxicloroquina se debe continuar durante el embarazo debido a que su retirada puede conducir a brotes de lupus, incluyendo actividad de la NL. Puede haber un riesgo adicional de actividad renal durante el embarazo. Un estudio observó que las recaídas renales y la disfunción renal progresiva no fueron diferentes entre pacientes embarazadas y no embarazadas con NL. En otros estudios, las recaídas renales fueron más frecuentes en los embarazos en que se había logrado sólo una remisión parcial de la NL, o en pacientes que tenían más de 1 g/d proteinuria o alteración de la función renal³¹. La tasa de recaída renal reportada durante o después de la gestación es de 10-69%³². A nivel nacional se realizó un estudio retrospectivo en la Policlínica de Alto Riesgo Obstétrico del Hospital de Clínicas del periodo 2008-2014 (Zubiaurre V, De los Santos C, Silvariño R, Cora M, Sosa L. Embarazos en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico. Policlínica de Alto Riesgo Obstétrico, Hospital de Clínicas,

Facultad de Medicina, Udelar – Datos preliminares). Incluyó 40 gestaciones de pacientes con LES, de las cuales 22 presentaban NL confirmada por biopsia renal. La actividad renal durante el embarazo fue frecuente (10/22), no objetivándose deterioro del filtrado glomerular en este grupo. La NL se asoció a incremento en la frecuencia de pre eclampsia y de parto pretérmino, cuando se comparó con el grupo de embarazadas con lupus sin NL; pese a ello la mayor parte de las gestaciones fueron exitosas y no existió mortalidad materno-fetal.

6.12. Valoración de la actividad del LES

6.12.1: Sugerimos valorar periódicamente la actividad del LES mediante índices validados para tal fin (Sin grado)

6.12.2: Sugerimos preferiblemente el uso del índice SLEDAI (en susversiones actualizadas: SLEDAI-2k o SELENA-SLEDAI) (Sin grado)

- **Comentario.** Para la valoración de la actividad lúpica se dispone de varias herramientas. La más sencilla es la valoración global de la actividad por parte del médico. Sin embargo, está sujeta a una importante variabilidad intra e interobservador. Los índices de actividad se desarrollaron como herramientas objetivas para estudios de cohortes de pacientes con LES. Se sabe que son útiles para predecir daño y mortalidad. Además, permiten estandarizar el seguimiento del LES y valorar de forma más precisa la enfermedad, y facilitan la toma de decisiones terapéuticas, aunque su utilidad en la práctica clínica diaria está menos establecida. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Measure –SLEDAI - (en sus versiones actualizadas: SLEDAI-2k o SELENA-SLEDAI) es un índice global numérico, validado, breve, fiable y sencillo de aplicar, incluso para los no expertos. Otros índices globales numéricos, como ECLAM o SLAM-R, pueden ser igualmente válidos. En el Anexo 2 se adjunta una versión en español del índice SELENA-SLEDAI

Tabla 1. ¿Cuándo realizar biopsia renal en el LES? (Modificado de)

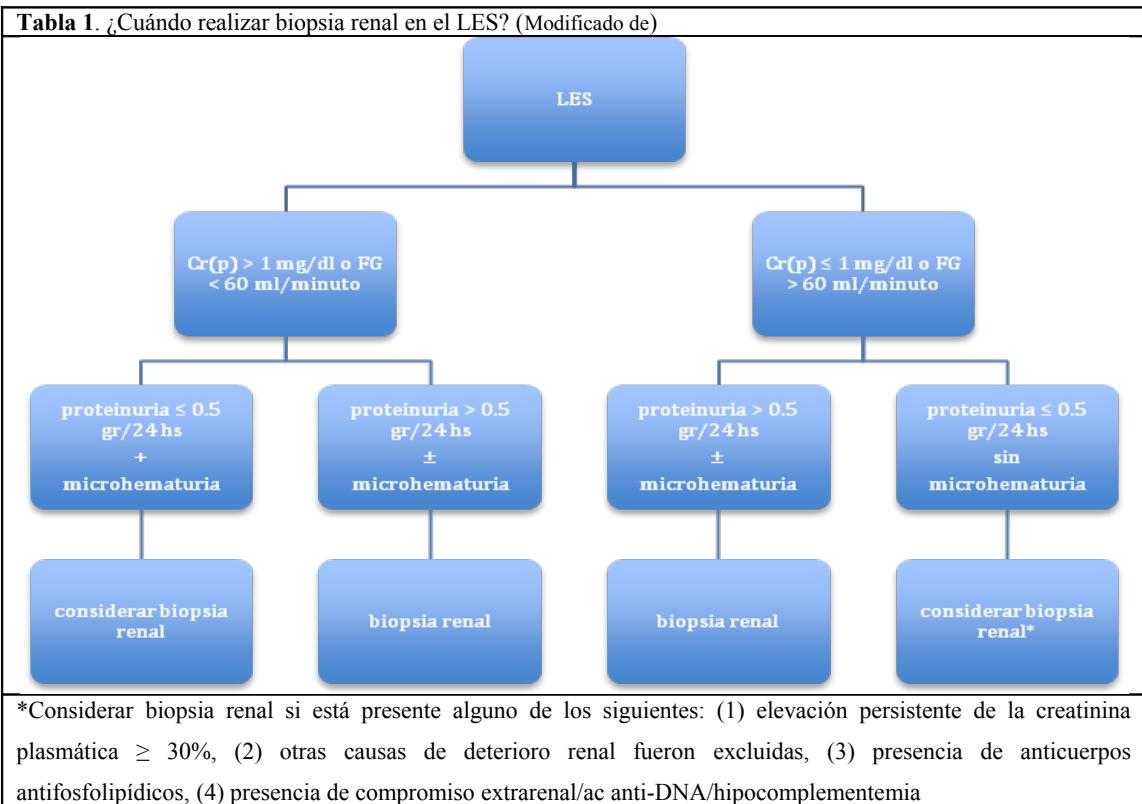


Tabla 2. Clasificación de la nefritis lúpica según ISN/RPS (2003).
Clase I. Nefritis lúpica mesangial mínima: glomérulos normales con microscopia óptica, pero mínimos depósitos mesangiales en Inmunofluorescencia
Clase II. Nefritis lúpica proliferativa mesangial: hipercelularidad y expansión mesangial leve, en la microscopia óptica, con depósitos mesangiales en la inmunofluorescencia; puede haber depósitos subepiteliales o subendoteliales en inmunofluorescencia o en microscopia electrónica
Clase III. Nefritis lúpica focal^(a): lesiones en <50% de los glomérulos con lesiones de tipo endocapilar o extracapilar, con depósitos subendoteliales, con o sin afectación del mesangio. Pueden existir lesiones activas (A) o crónicas (C), por lo que se subdividen en:
- Clase III (A): lesiones activas (nefritis lúpica proliferativa focal)
- Clase III (A/C): lesiones activas y crónicas (nefritis lúpica proliferativa focal y esclerosante)
- Clase III (C): lesiones crónicas inactivas con cicatrices (nefritis lúpicaesclerosante focal)
Clase IV. Nefritis lúpica difusa^(b): lesiones en >_50% de los glomérulos, con depósitos difusos subendoteliales, con o sin alteraciones mesangiales. Pueden tener lesiones A o C. Además, las lesiones pueden ser segmentarias (S: cuando >_50% de los glomérulos afectados tienen menos de la mitad del ovillo con lesiones) o globales (G: cuando >_50% de los glomérulos afectados tienen más de la mitad del ovillo con lesiones)
En esta clase se incluyen los depósitos «en asas de alambre». Se subdivide en:
- Clase IV-S (A): lesiones segmentarias activas (nefritis lúpica proliferativa segmentaria difusa)
- Clase IV-G (A): lesiones globales activas (nefritis lúpica proliferativa global difusa)
- Clase IV-S (A/C): lesiones segmentarias activas y crónicas (nefritis lúpicaesclerosante y proliferativa segmentaria difusa)
- Clase IV-G (A/C): lesiones globales activas y crónicas (nefritis lúpicaesclerosante y proliferativa global difusa)
- Clase IV-S (C): lesiones segmentarias crónicas (nefritis lúpicaesclerosante segmentaria difusa)
- Clase IV-G (C): lesiones globales crónicas (nefritis lúpicaesclerosante global difusa)
Clase V. Nefritis lúpica membranosa: engrosamiento de la membrana basal glomerular con depósitos inmunes de forma global o segmentaria en la vertiente subepitelial de la membrana basal; se puede asociar con expansión mesangial. Puede aparecer en combinación con las clases III o IV. También puede tener un avanzado grado de esclerosis. Muy similar a las formas idiopáticas en las fases iniciales
Clase VI. Nefritis lúpica esclerosada: con afectación de más del 90% de los glomérulos, sin actividad residual
(a) Proporción de glomérulos con lesiones activas o esclerosadas.
(b) Proporción de glomérulos con semilunas y/o necrosis fibrinoide.

Tabla 3. Criterios de respuesta renal .

- Respuesta parcial: estabilización ($\pm 25\%$) o mejoría de filtrado glomerular respecto a valores iniciales asociado a descenso en valores de proteinuria (en pacientes con proteinuria basal $\geq 3,5 \text{ g}/24 \text{ h}$, descenso de proteinuria a $< 3,5 \text{ g}/24 \text{ h}$ o $\text{prU/CrU} < 3,3 \text{ g/g}$. En pacientes con proteinuria basal $< 3,5 \text{ g}/24 \text{ h}$ o $\text{prU/CrU} < 3,3 \text{ g/g}$, reducción de la proteinuria en $> 50\%$ en comparación con la inicial).
- Respuesta completa: filtrado glomerular $\geq 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ (o descenso a valores basales de creatinina), asociado a proteinuria $< 0,5 \text{ g}/24 \text{ h}$. La presencia de sedimento inactivo (< 5 hematíes, < 5 leucocitos, 0 cilindros hemáticos) y albúmina sérica $> 3 \text{ g/dl}$ son datos adicionales que orientan a remisión.

Tabla 4. Planificación de solicitud de estudios de laboratorio (modificado de).

	inicio	Meses											
		1°	2°	3°	4°	5°	6°	9°	12°	15°	18°	21°	24°
Hemograma	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Crasis	X												
Glicemia	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Azoemia	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Creatininemia y FG(e)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Albuminemia	X	X	X	X			X		X		X		X
Perfil lipídico	X			X			X		X		X		X
Ac Anti-DNA nativo	X						X		X		X		X
Ac Anti-Ro	X												
Ac Anti-La	X							X				X	
Ac Anti-RNP	X												X
Factor Reumatoide	X												X
Inmunoglobulinas	X								X				X
Ac Anti-Smith	X								X				X
Ac Anti-C1q	X								X				X
Complemento C ₃ y C ₄	X			X			X		X		X		X
Ac antifosfolipídicos	X								X				X
25 (OH) D ₃	X								X				X
PTH	X												
TSH	X								X				X
PrU 24 hs ó prU/crU	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sedimento urinario	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Urocultivo	X												
Ecografía renal	X												
Control OFT	X								X				X

Regimen	A. NIH	B. Eurolupus	C. Ciclofosfamida oral	D. MMF
Ciclofosfamida	Ciclofosfamida i/v 0.5-1 g/m ² , mensual durante 6 meses.	Ciclofosfamida i/v 500 mg cada 2 semanas durante tres meses.	Ciclofosfamida oral 1-1.5 mg/k/día (dosis máxima 150 mg/d) por 2-4 meses	-
MMF	-	-	-	MMF 3 g/día durante 6 meses
Beneficio observado para NL proliferativa en ECAs	Si	si	si	Si
Beneficio observado para NL proliferativa severa en ECAs	Si	No testeado	No testeado	No testeado
Comentarios	Efectivo en pacientes de raza blanca, negra, Hispanos y Chinos	Efectivo en pacientes de raza blanca. No testeado en raza negra, Hispanos ni Chinos	Efectivo en pacientes de raza blanca, negra y Chinos. Fácil de administrar y de menor costo que la ciclofosfamida i/v	Efectivo en pacientes de raza blanca, negra, Hispanos y Chinos. Alto costo

NL: nefropatía lúpica. NIH: instituto para la salud, EEUU. MMF: micofenolato de mofetilo. ECAs: estudios controlados y aleatorizados.

Recaída renal leve	Recaída renal moderada	Recaída renal severa
Incremento de la hematuria glomerular de < 5 GR/CGA a > 15 GR/CGA con ≥ 2 acantocitos/CGA y/o recurrencia ≥ 1 cilindro de GR, GB (en ausencia de infección) o ambos	Si la creatinina basal es: <ul style="list-style-type: none"> • < 2 mg /dl: un inc re me nto de 0.2 0-1 mg /dl • ≥ 2 mg /dl: un inc re me nto de 0.4 0- 1.5 mg /dl y/o Si prU/crU basal es: <ul style="list-style-type: none"> • < 0.5 g/g: un incremento a ≥ 1 g/g • 0.5 a 1 g/g: un incremento a ≥ 2 g/g pero menos de un incremento absoluto de 5 g/g • > 1 g/g: un incremento ≥ 2 veces el valor basal pero < 5 g/g 	Si la creatinina basal es: 17. < 2 mg/dl: un incremento de > 1 mg/dl 18. ≥ 2 mg/dl: un incremento de > 1.5 mg/dl y/o Un incremento absoluto de prU/crU ≥ 5 g/g

CGA: campo de gran aumento. GR: glóbulos rojos. GB: glóbulos blancos. prU/crU: cociente proteinuria/creatininuria.

Tabla 7. Definición de Nefropatía asociada a anticuerpos antifosfolipídicos (N-SAF).

N-SAF se define por la coexistencia de anticuerpos antifosfolipídicos y la detección histopatológica en la biopsia renal de:

1. Microangiopatiatrombótica que compromete arteriolas y capilares glomerulares

y/o uno o más de los siguientes hallazgos:

1. Hiperplasia fibrosa que compromete la íntima con trombos organizados con o sin recanalización
2. Oclusiones fibrosas y/o fibrocelulares de arterias y arteriolas
3. Atrofia cortical focal
4. Tiroidización tubular (zonas de atrofia tubular que contengan cilindros eosinofílicos)
 - ✓ Deben excluirse vasculitis, púrpura trombocitopénicotrombótico, síndrome urémico hemolítico, hipertensión en fase acelerada y otras patologías que determinen isquemia renal crónica.
 - ✓ Pacientes que cumplen criterios de Síndrome Antifosfolipídico son excluidos de esta definición
 - ✓ En pacientes con Lupus Sistémico las lesiones descritas deben ser distinguidas de aquellas asociadas a la nefropatía lúpica.

Tabla 8. Planificación de estudios paraclínicos durante la gestación de pacientes con LES

	Inicio del embarazo	semana de gestación								
		8	12	16	20	24	28	32	36	40
Analítica general básica	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Anticuerpos antifosfolipídicos*	+		+							+
Anticuerpos anti-Ro y anti-La	+									
Anticuerpos anti-DNA / Complementemia	+		+			+		+		
Sedimento urinario / Albuminuria	+	+	+	+	+	+	s	s	s	s
Proteinuria de 24 hs o prU/crU	+		+			+	e	+	e	+
Ecografía obstétrica			+	+		+	e	e	+	e
Doppler fetoplacentario							e	e	e	e
Ecocardiografía fetal (si Anti Ro/La +)					q	q	q	q	q	

*anticardiolipina IgG e IgM, inhibidor lúpico, anti-β2-glicoproteína I. prU/crU: cociente proteinuria/creatininuria en orina aislada. s: frecuencia semanal. e: la solicitud del estudio queda supeditada a la evolución. q: frecuencia quincenal.

Anexo 1. Hoja para indicación de ciclofosfamida.

Apellido y Nombre		CI					
			Sexo	M	F	Peso	
			Edad				
Diagnóstico							
	OBJETIVO			DOSIS CALCULADA			
Ciclofosfamida (CFiv)	Dosis objetivo: 15 mg/k i/v Ajustedosis CF segúnedad y Cr plasmatica						
	Edad (años)	Cr(p)<3 mg/dl	Cr(p) ≥ 3 mg/dl				
	≤ 60	100 %	85 %				
	60-70	85 %	65 %	DOSIS TOTAL			
MESNA (Mercaproetanosulfonatosódico)	60% de la dosis de CFiv			DOSIS TOTAL			

INDICACION		FECHA		
TIEMPO	OBJETIVO	HOR A	INDICACION	
- 24 horas	Ingerir en domicilio 2000cc de agualibre			
- 60 min	500 cc SF (en HTA no controlada o edemas puedes sustituirse por SG5%), pasar en 60'		500 cc SF	Pasar en 60 minutos i/v
- 30 min	1/3 de la dosis total de MESNA, pasar en 30		MESNA _____ mg	Diluir en 100 cc SF y pasar en 30 minutos i/v
Tiempo 0	4 mg de Ondansetrón en bolo		Ondansetrón 4mg	Pasar en bolo i/v
	Dosiscalculada de CFiv + 2/3 de dosis total de MESNA (juntos), diluídos en 500 cc SF, pasar en 90		MESNA _____ mg Ciclofosfamida_____ mg	Diluir juntos en 500 cc SF y pasar en 90 minutos i/v
+ 90 min	500 cc SF (en HTA no controlada o edemas puedes sustituirse por SG5%), pasar en 60		500 cc SF	Pasar en 60 minutos i/v
+ 24 horas	Ingerir en domicilio 2000cc de agualibre			

Médico:	CP:	Firma
----------------	------------	--------------

Anexo 2. Indice SELENA-SLEDAI

La actividad de la enfermedad se evalua a través de una combinación de datos de la historiaclínica, el examenfísico, pruebasfuncionales de órganosespecíficos, y estudiosserológicos. El descriptor se considerapresentesi se objetivaen el momento de la visita o en los 10 díasprevios

Puntos	Presente	Descriptor	Definición
8		Convulsiones	De reciente comienzo. Debe excluirse causa metabólica, infecciosa o drogas
8		Psicosis	Capacidad alterada de desarrollar una actividad normal debido a la perturbación severa en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, marcada pérdida de asociaciones, contenido de pensamiento empobrecido, marcado pensamiento ilógico, extraño, desorganizado o comportamiento catatónico. Debe excluirse uremia y causa farmacológica.
8		Síndrome orgánico cerebral	Función mental alterada con orientación deteriorada, memoria u otra función de inteligencia, con un rápido inicio de características clínicas fluctuantes. Incluye o nubilación de la conciencia con disminución de la capacidad para enfocar, y la incapacidad para mantener la atención al medio ambiente, además de al menos dos de los siguientes: alteraciones de percepción, discurso incoherente, insomnio o somnolencia durante el día, o el aumento o disminución de la actividad psicomotora. Deben excluirse causas metabólicas, infecciosas o drogas.
8		Alteraciones visuales	Cambios retinianos vinculados al LES. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados importantes o hemorragias en la coroides, o neuritis óptica. Debe excluirse hipertensión acelerada, infección, o drogas.
8		Nervios craneales	Compromiso neuropático de pares craneales sensorial o motor de reciente comienzo.
8		Cefalealúpica	Cefalea persistente severa: puede ser migraña, pero no responde a analgésicos narcóticos.
8		ACV	Accidente(s) cerebrovascular nuevo. Debe excluirse razonablemente la arteriosclerosis como etiología principal
8		Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos sensibles en dedos, infarto, hemorragias en astilla, o una biopsia o angiograma compatible con vasculitis
4		Artritis	Más de 2 articulaciones con dolor y signos de inflamación.
4		Miositis	Dolor/debilidad en músculos proximales, asociado a creatinfosfoquinasa y/o aldolasa elevadas o cambios en el electromiograma o una biopsia que muestra miopatía.
4		Cilindrosurinarios	Cilindros hemáticos o hemo-granulares
4		Hematuria	> 5 glóbulos rojos/campo de alta potencia. Debe excluirse la presencia de litiasis, infección u otras causas generadoras de hematuria.
4		Proteinuria	> 0,5 g/24 horas. De reciente aparición o aumento de más de 0,5 g/24 horas
4		Piuria	> 5 glóbulos blancos/campo de alto poder. Debe excluirse infección urinaria
2		Erupción nueva	De reciente aparición o recurrencia de tipo inflamatorio.
2		Alopecia	De reciente aparición o recurrencia anormal, parcheada o difusa del cabello.
2		Úlceras mucosas	De reciente aparición o recurrencia oral o nasal
2		Pleuresia	Dolor torácico pleurítico con roce o derrame o engrosamiento pleural.
2		Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos 1 de los siguientes: roce, derrame, o signos electrocardiográficos.
2		Disminución del complemento	Disminución CH50, C3, C4 o por debajo del límite inferior de la normalidad para las pruebas de laboratorio.
2		Anti DNA	> 25% mediante prueba de Farr o por encima del rango normal para las pruebas de laboratorio.
1		Fiebre	> 38°C. Debe excluirse razonablemente causa infecciosa
1		Trombocitopenia	< 100.000 plaquetas/mm ³
1		Leucopenia	< 3.000 células/mm ³ glóbulos blancos. Excluir causa droga.
PUNTUACIÓN TOTAL (Suma de los pesos próximos a los descriptores marcados presente)			

Actividad leve o moderada

Cambio en SLEDAI > 3 puntos
 Lupus discide nuevo/empeoramiento,
 fotosensibilidad,
 vasculitis cutánea profunda,
 lupus ampolloso,
 úlceras nasofaringeas
 Pleuritis
 Pericarditis
 Artritis
 Fiebre

Aumento de la prednisona, pero no > 0,5 mg/kg/día
 Adición de AINEs o hidroxicloroquina

Actividad severa

cambio en SLEDAI > 12 puntos
 Compromiso SNC nuevo/empeoramiento
 Vasculitis
 Nefritis
 Miositis
 PLT < 60,000
 Anemia: Hb < 7% o una disminución de Hb > 3%
 Requerimiento: prednisona doble
 Prednisona > 0,5 mg/kg/día en la hospitalización

Prednisona > 0,5 mg/kg/día
 Nueva ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, Hospitalización por LES

Bibliografia

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. In: *Kidney international. Supplement*. Kidney inter., Suppl. 2; 2012:139–274.
2. Borchers AT, Leibushor N, Naguwa SM, Cheema GS, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Lupus nephritis: a critical review. *Autoimmun Rev*. 2012;12(2):174–94. doi:10.1016/j.autrev.2012.08.018.
3. Cervera R, Khamashta MA, Hughes GR V. The Euro-lupus project : epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus*. 2009;1–6.
4. Wang F, Wang CL, Tan CT, Manivasagar M. Systemic lupus erythematosus in Malaysia: a study of 539 patients and comparison of prevalence and disease expression in different racial and gender groups. *Lupus*. 1997;6(3):248–53. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9104731>. Accessed March 22, 2014.
5. Pons-estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, et al. The GLADEL Multinational Latin American Prospective Inception Cohort of 1 , 214 Patients With Systemic Ethnic and Disease Heterogeneity Among ““ Hispanics .”” *Lupus*. 2004;83(1):1–18. doi:10.1097/01.md.0000104742.42401.e2.
6. Mazzuchi N, Acosta N, Caorsi H, et al. [Frequency of diagnosis and clinic presentation of glomerulopathies in Uruguay]. *Nefrologia*. 2005;25(2):113–20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15912647>. Accessed March 22, 2014.
7. Reveille JD, Danila MI, Pons-estel GJ, Zhang J, Vila LM. Renal damage is the most important predictor of mortality within the damage index : data from LUMINA LXIV , a multiethnic US cohort. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009;(February):542–545. doi:10.1093/rheumatology/kep012.
8. 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. *Mortality*. 2003;82(5):299–308. doi:10.1097/01.md.0000091181.93122.55.
9. Ottati G. *Sobrevida de la Nefropatía Lúpica en Uruguay*. Montevideo; 2012.
10. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(2):241–50. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14747370>. Accessed March 20, 2014.
11. Ruiz-irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, et al. Guías S . E . N . Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. *Nefrologia*. 2012. doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Dec.11298.
12. Greloni G, Scolnik M, Marin J, et al. Value of repeat biopsy in lupus nephritis flares. *Lupus Sci Med*. 2014;1(1):e000004. doi:10.1136/lupus-2013-000004.
13. Gonzalez-Crespo MR, Lopez-Fernandez JI, Usera G, Poveda MJ, Gomez-Reino JJ. Outcome of silent lupus nephritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1996;26(1):468–76. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8870114>. Accessed August 26, 2014.
14. Valente de Almeida R, Rocha de Carvalho JG, de Azevedo VF, et al. Microalbuminuria and renal morphology in the evaluation of subclinical lupus nephritis. *Clin Nephrol*. 1999;52(4):218–29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10543324>. Accessed August 26, 2014.
15. Zabaleta-Lanz ME, Muñoz LE, Tapanes FJ, et al. Further description of early clinically silent lupus nephritis. *Lupus*. 2006;15(12):845–51. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17211989>. Accessed August 26, 2014.
16. Ruiz-Irastorza G, Danza A, Khamashta M. Glucocorticoid use and abuse in SLE.

- Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(7):1145–53. doi:10.1093/rheumatology/ker410.
17. Austin HA, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med*. 1986;314(10):614–9. doi:10.1056/NEJM198603063141004.
 18. Boumpas DT, Austin HA, Vaughn EM, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet*. 1992;340(8822):741–5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1356175>. Accessed August 26, 2014.
 19. Donadio JV, Holley KE, Ferguson RH, Ilstrup DM. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide. *N Engl J Med*. 1978;299(21):1151–5. doi:10.1056/NEJM197811232992102.
 20. Gourley MF, Austin HA, 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(7):549–57. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8815753>. Accessed August 26, 2014.
 21. Houssiau F a, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*. 2002;46(8):2121–31. doi:10.1002/art.10461.
 22. Houssiau F a, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):61–4. doi:10.1136/ard.2008.102533.
 23. McKinley A, Park E, Spetie D, et al. Oral cyclophosphamide for lupus glomerulonephritis: an underused therapeutic option. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(11):1754–60. doi:10.2215/CJN.02670409.
 24. Moroni G, Doria A, Mosca M, et al. A randomized pilot trial comparing cyclosporine and azathioprine for maintenance therapy in diffuse lupus nephritis over four years. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(5):925–32. doi:10.2215/CJN.02271205.
 25. Chan T, Tse K, Tang C, Lai K, Li F. Long-term outcome of patients with diffuse proliferative lupus nephritis treated with prednisolone and oral cyclophosphamide followed by azathioprine. *Lupus*. 2005;14(4):265–272. doi:10.1191/0961203305lu2081oa.
 26. Chan T-M, Tse K-C, Tang CS-O, Mok M-Y, Li F-K. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(4):1076–84. doi:10.1681/ASN.2004080686.
 27. Mok CC, Ho CTK, Chan KW, Lau CS, Wong RWS. Outcome and prognostic indicators of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with sequential oral cyclophosphamide and azathioprine. *Arthritis Rheum*. 2002;46(4):1003–13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11953978>. Accessed August 26, 2014.
 28. Moroni G, Quaglini S, Gallelli B, Banfi G, Messa P, Ponticelli C. The long-term outcome of 93 patients with proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(9):2531–9. doi:10.1093/ndt/gfm245.
 29. 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(16):1156–62. doi:10.1056/NEJM200010193431604.
 30. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(5):1103–12. doi:10.1681/ASN.2008101028.
 31. Sinclair a, Appel G, Dooley M a, et al. Mycophenolate mofetil as induction and maintenance therapy for lupus nephritis: rationale and protocol for the randomized, controlled Aspreva Lupus Management Study (ALMS). *Lupus*. 2007;16(12):972–80. doi:10.1177/0961203307084712.
 32. Traitanon O, Avihingsanon Y, Kittikovit V, et al. Efficacy of enteric-coated mycophenolate sodium in patients with resistant-type lupus nephritis: a prospective study. *Lupus*. 2008;17(8):744–51. doi:10.1177/0961203308090991.

33. Grootscholten C, Ligtenberg G, Hagen EC, et al. Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial. *Kidney Int.* 2006;70(4):732–42. doi:10.1038/sj.ki.5001630.
34. Grootscholten 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(3):924–37. doi:10.1002/art.22449.
35. Zavada J, Pesickova S, Rysava R, et al. Cyclosporine A or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis: the Cyclofa-Lune study. *Lupus.* 2010;19(11):1281–9. doi:10.1177/0961203310371155.
36. Bao H, Liu Z-H, Xie H-L, Hu W-X, Zhang H-T, Li L-S. Successful treatment of class V+IV lupus nephritis with multitarget therapy. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(10):2001–10. doi:10.1681/ASN.2007121272.
37. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum.* 2012;64(4):1215–26. doi:10.1002/art.34359.
38. Balow JE, Austin HA, Muenz LR, et al. Effect of treatment on the evolution of renal abnormalities in lupus nephritis. *N Engl J Med.* 1984;311(8):491–5. doi:10.1056/NEJM198408233110802.
39. Philibert D, Catran D. Remission of proteinuria in primary glomerulonephritis: we know the goal but do we know the price? *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008;4(10):550–9. doi:10.1038/ncpneph0915.
40. Faurschou M, Sorensen IJ, Mellemkjaer L, et al. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol.* 2008;35(1):100–5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17937462>. Accessed August 27, 2014.
41. Haubitz M, Bohnenstengel F, Brunkhorst R, Schwab M, Hofmann U, Busse D. Cyclophosphamide pharmacokinetics and dose requirements in patients with renal insufficiency. *Kidney Int.* 2002;61(4):1495–501. doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00279.x.
42. Pendse S, Ginsburg E, Singh AK. Strategies for Preservation of Ovarian and Testicular Function After Immunosuppression. *Lupus.* 2004;43(5):772–781. doi:10.1053/j.ajkd.2004.01.008.
43. Somers EC, Marder W, Christman GM, Ognenovski V, Mccune WJ. Use of a Gonadotropin-Releasing Hormone Analog for Protection Against Premature Ovarian Failure During Cyclophosphamide Therapy in Women With Severe Lupus. *Arthritis Rheum.* 2005;52(9):2761–2767. doi:10.1002/art.21263.
44. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2005;353(21):2219–28. doi:10.1056/NEJMoa043731.
45. Hu W, Liu Z, Chen H, et al. Mycophenolate mofetil vs cyclophosphamide therapy for patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Chin Med J (Engl).* 2002;115(5):705–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12133539>. Accessed August 26, 2014.
46. Ong LM, Hooi LS, Lim TO, et al. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. *Nephrology (Carlton).* 2005;10(5):504–10. doi:10.1111/j.1440-1797.2005.00444.x.
47. El-Shafey EM, Abdou SH, Shareef MM. Is mycophenolate mofetil superior to pulse intravenous cyclophosphamide for induction therapy of proliferative lupus nephritis in Egyptian patients? *Clin Exp Nephrol.* 2010;14(3):214–21. doi:10.1007/s10157-010-0270-7.
48. Korbet SM, Schwartz MM, Evans J, Lewis EJ. Severe lupus nephritis: racial differences in presentation and outcome. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(1):244–54. doi:10.1681/ASN.2006090992.
49. Gunnarsson I, Sundelin B, Jónsdóttir T, Jacobson SH, Henriksson EW, van Vollenhoven

- RF. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56(4):1263–72. doi:10.1002/art.22505.
50. Karim MY, Pisoni CN, Khamashta MA. Update on immunotherapy for systemic lupus erythematosus--what's hot and what's not! *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(4):332–41. doi:10.1093/rheumatology/ken476.
51. Li EK, Tam L-S, Zhu TY, et al. Is combination rituximab with cyclophosphamide better than rituximab alone in the treatment of lupus nephritis? *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(8):892–8. doi:10.1093/rheumatology/kep124.
52. Lu TY-T, Ng KP, Cambridge G, et al. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at University College London Hospital: the first fifty patients. *Arthritis Rheum.* 2009;61(4):482–7. doi:10.1002/art.24341.
53. Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Rituximab in systemic lupus erythematosus: A systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus.* 2009;18(9):767–76. doi:10.1177/0961203309106174.
54. Sousa E, Isenberg D. Treating lupus: from serendipity to sense, the rise of the new biologicals and other emerging therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23(4):563–74. doi:10.1016/j.bepr.2008.12.006.
55. Tieng AT, Peeva E. B-cell-directed therapies in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;38(3):218–27. doi:10.1016/j.semarthrit.2007.11.003.
56. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2011;365(20):1886–95. doi:10.1056/NEJMoa1014460.
57. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2004;350(10):971–80. doi:10.1056/NEJMoa031855.
58. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(12):2083–9. doi:10.1136/ard.2010.131995.
59. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2011;365(20):1886–95. doi:10.1056/NEJMoa1014460.
60. Griffiths B, Emery P, Ryan V, et al. The BILAG multi-centre open randomized controlled trial comparing ciclosporin vs azathioprine in patients with severe SLE. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(4):723–32. doi:10.1093/rheumatology/kep396.
61. Gunnarsson I, Sundelin B, Heimbürger M, et al. Repeated renal biopsy in proliferative lupus nephritis--predictive role of serum C1q and albuminuria. *J Rheumatol.* 2002;29(4):693–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11950009>. Accessed August 26, 2014.
62. Hill GS, Delahousse M, Nochy D, et al. Predictive power of the second renal biopsy in lupus nephritis: significance of macrophages. *Kidney Int.* 2001;59(1):304–16. doi:10.1046/j.1523-1755.2001.00492.x.
63. Ioannidis JP, Boki KA, Katsorida ME, et al. Remission, relapse, and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. *Kidney Int.* 2000;57(1):258–64. doi:10.1046/j.1523-1755.2000.00832.x.
64. Mok CC, Ho CT, Siu YP, et al. Treatment of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis: a comparison of two cyclophosphamide-containing regimens. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(2):256–64. doi:10.1053/ajkd.2001.26084.
65. Moroni G, Pasquali S, Quaglini S, et al. Clinical and prognostic value of serial renal biopsies in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis.* 1999;34(3):530–9. doi:10.1053/AJKD03400530.
66. Chen YE, Korbet SM, Katz RS, Schwartz MM, Lewis EJ. Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(1):46–53. doi:10.2215/CJN.03280807.
67. Chan TM, Tse KC, Tang CSO, Lai KN, Li FK. Long-term outcome of patients with

- diffuse proliferative lupus nephritis treated with prednisolone and oral cyclophosphamide followed by azathioprine. *Lupus*. 2005;14(4):265–72. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15864912>. Accessed August 26, 2014.
68. Rovin BH, Zhang X. Biomarkers for lupus nephritis: the quest continues. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(11):1858–65. doi:10.2215/CJN.03530509.
 69. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(12):3177–83. doi:10.1681/ASN.2007050526.
 70. Hebert LA, Wilmer WA, Falkenhain ME, Ladson-Wofford SE, Nahman NS, Rovin BH. Renoprotection: one or many therapies? *Kidney Int*. 2001;59(4):1211–26. doi:10.1046/j.1523-1755.2001.0590041211.x.
 71. Wilmer WA, Rovin BH, Hebert CJ, Rao S V, Kumor K, Hebert LA. Management of glomerular proteinuria: a commentary. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(12):3217–32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14638920>. Accessed August 26, 2014.
 72. Coremans IE, Spronk PE, Bootsma H, et al. Changes in antibodies to C1q predict renal relapses in systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis*. 1995;26(4):595–601. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7573013>. Accessed August 26, 2014.
 73. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Joseph L, MacKenzie T, Li Y, Danoff D. Laboratory tests as predictors of disease exacerbations in systemic lupus erythematosus. Why some tests fail. *Arthritis Rheum*. 1996;39(3):370–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8607885>. Accessed August 26, 2014.
 74. Esdaile JM, Joseph L, Abrahamowicz M, Li Y, Danoff D, Clarke AE. Routine immunologic tests in systemic lupus erythematosus: is there a need for more studies? *J Rheumatol*. 1996;23(11):1891–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8923362>. Accessed August 26, 2014.
 75. Moroni G, Radice A, Giamarresi 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(2):234–7. doi:10.1136/ard.2008.094508.
 76. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med*. 2001;135(2):73–87. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11453706>. Accessed August 27, 2014.
 77. Mercadal L, Montcel ST Du, Nochy D, et al. Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(10):1771–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12270983>.
 78. Mok CC. Membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus: a therapeutic enigma. *Nat Rev Nephrol*. 2009;5(4):212–20. doi:10.1038/nrneph.2009.14.
 79. Mok CC, Ying KY, Yim CW, Ng WL, Wong WS. Very long-term outcome of pure lupus membranous nephropathy treated with glucocorticoid and azathioprine. *Lupus*. 2009;18(12):1091–5. doi:10.1177/0961203309106602.
 80. Pasquali S, Banfi G, Zucchelli A, Moroni G, Ponticelli C, Zucchelli P. Lupus membranous nephropathy: long-term outcome. *Clin Nephrol*. 1993;39(4):175–82. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8491046>. Accessed August 28, 2014.
 81. Sloan RP, Schwartz MM, Korbet SM, Borok RZ. Long-term outcome in systemic lupus erythematosus membranous glomerulonephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7(2):299–305. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8785400>. Accessed August 28, 2014.
 82. Donadio J V, Burgess JH, Holley KE. Membranous lupus nephropathy: a clinicopathologic study. *Medicine (Baltimore)*. 1977;56(6):527–36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/916891>. Accessed August 28, 2014.
 83. Gonzalez-Dettoni H, Tron F. Membranous glomerulopathy in systemic lupus erythematosus. *Adv Nephrol Necker Hosp*. 1985;14:347–64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3919538>. Accessed August 28, 2014.
 84. Ordoñez JD, Hiatt RA, Killebrew EJ, Fireman BH. The increased risk of coronary heart

- disease associated with nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1993;44(3):638–42. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8231039>. Accessed August 28, 2014.
85. Font J, Ramos-Casals M, Cervera R, et al. Cardiovascular risk factors and the long-term outcome of lupus nephritis. *QJM.* 2001;94(1):19–26. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11161132>. Accessed August 10, 2014.
 86. Mok CC, Ying KY, Lau CS, et al. Treatment of pure membranous lupus nephropathy with prednisone and azathioprine: an open-label trial. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(2):269–76. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14750092>. Accessed August 28, 2014.
 87. Austin H a, Illei GG, Braun MJ, Balow JE. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(4):901–11. doi:10.1681/ASN.2008060665.
 88. Kasitanon N, Petri M, Haas M, Magder LS, Fine DM. Mycophenolate mofetil as the primary treatment of membranous lupus nephritis with and without concurrent proliferative disease: a retrospective study of 29 cases. *Lupus.* 2008;17(1):40–5. doi:10.1177/0961203307085114.
 89. Spetie DN, Tang Y, Rovin BH, et al. Mycophenolate therapy of SLE membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2004;66(6):2411–5. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.66030.x.
 90. Szeto C-C, Kwan BC-H, Lai FM-M, et al. Tacrolimus for the treatment of systemic lupus erythematosus with pure class V nephritis. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(11):1678–81. doi:10.1093/rheumatology/ken335.
 91. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, McGwin G, et al. Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LXV, data from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum.* 2009;61(6):830–9. doi:10.1002/art.24538.
 92. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta M a. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):20–8. doi:10.1136/ard.2008.101766.
 93. Tsakonas E, Joseph L, Esdaile JM, et al. A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. *Lupus.* 1998;7(2):80–5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9541091>. Accessed August 28, 2014.
 94. Kaiser R, Cleveland CM, Criswell LA. Risk and protective factors for thrombosis in systemic lupus erythematosus: results from a large, multi-ethnic cohort. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(2):238–41. doi:10.1136/ard.2008.093013.
 95. Illei GG, Takada K, Parkin D, et al. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy: long-term followup of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies. *Arthritis Rheum.* 2002;46(4):995–1002. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11953977>. Accessed August 28, 2014.
 96. Esdaile JM, Joseph L, MacKenzie T, Kashgarian M, Hayslett JP. The pathogenesis and prognosis of lupus nephritis: information from repeat renal biopsy. *Semin Arthritis Rheum.* 1993;23(2):135–48. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8266110>. Accessed August 28, 2014.
 97. Daleboudt GMN, Bajema IM, Goemaere NNT, van Laar JM, Bruijn JA, Berger SP. The clinical relevance of a repeat biopsy in lupus nephritis flares. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(12):3712–7. doi:10.1093/ndt/gfp359.
 98. Birmingham DJ, Nagaraja HN, Rovin BH, et al. Fluctuation in self-perceived stress and increased risk of flare in patients with lupus nephritis carrying the serotonin receptor 1A -1019 G allele. *Arthritis Rheum.* 2006;54(10):3291–9. doi:10.1002/art.22135.
 99. Clough JD, Lewis EJ, Lachin JM. Treatment protocols of the lupus nephritis collaborative study of plasmapheresis in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *Prog Clin Biol Res.* 1990;337:301–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2352989>. Accessed August 28, 2014.
 100. Linnik MD, Hu JZ, Heilbrunn KR, Strand V, Hurley FL, Joh T. Relationship between anti-double-stranded DNA antibodies and exacerbation of renal disease in patients with

- systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005;52(4):1129–37. doi:10.1002/art.20980.
101. Rovin BH, Song H, Birmingham DJ, Hebert LA, Yu CY, Nagaraja HN. Urine chemokines as biomarkers of human systemic lupus erythematosus activity. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(2):467–73. doi:10.1681/ASN.2004080658.
 102. Garcia-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Sandoval-Cruz M, et al. Anti-CD20 therapy in patients with refractory systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 52 Hispanic patients. *Lupus.* 2010;19(2):213–9. doi:10.1177/0961203309351541.
 103. Rauova L, Lukac J, Levy Y, Rovensky J, Shoenfeld Y. High-dose intravenous immunoglobulins for lupus nephritis—a salvage immunomodulation. *Lupus.* 2001;10(3):209–13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11315354>. Accessed August 28, 2014.
 104. Ogawa H, Kameda H, Amano K, Takeuchi T. Efficacy and safety of cyclosporine A in patients with refractory systemic lupus erythematosus in a daily clinical practice. *Lupus.* 2010;19(2):162–9. doi:10.1177/0961203309350320.
 105. Miyasaka N, Kawai S, Hashimoto H. Efficacy and safety of tacrolimus for lupus nephritis: a placebo-controlled double-blind multicenter study. *Mod Rheumatol.* 2009;19(6):606–15. doi:10.1007/s10165-009-0218-5.
 106. Daugas E, Nochy D, Le DU, et al. Antiphospholipid Syndrome Nephropathy in Systemic Lupus Erythematosus. *J Am Soc Nephrol.* 2002;42–52.
 107. Tektonidou MG. Renal Involvement in the Antiphospholipid Syndrome (APS)—APS Nephropathy. 2009;12016–12016. doi:10.1007/s12016-008-8112-z.
 108. Tektonidou MG, Sotsiou F, Moutsopoulos HM. Antiphospholipid Syndrome (APS) Nephropathy in Catastrophic , Primary , and Systemic Lupus Erythematosus-related APS. *J Rheumatol.* 2008;7–9.
 109. Silvariño R, Sant F, Espinosa G, Cervera R, Arrizabalaga P. Nephropathy associated with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2011. doi:10.1177/0961203310397410.
 110. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med.* 2003;349(12):1133–8. doi:10.1056/NEJMoa035241.
 111. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs . conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS) 1. *J Thromb Haemost.* 2005;(September 2004):848–853.
 112. Kwok SK, Ju JH, Cho CS, Kim HY, Park SH. Thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: risk factors and clinical outcome: a single centre study. *Lupus.* 2009;18(1):16–21. doi:10.1177/0961203308094360.
 113. Tandon A, Ibañez D, Gladman DD, Urowitz MB. The effect of pregnancy on lupus nephritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(12):3941–6. doi:10.1002/art.20638.
 114. Carvalheiras G, Vita P, Marta S, et al. Pregnancy and systemic lupus erythematosus: review of clinical features and outcome of 51 pregnancies at a single institution. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2010;38(2-3):302–6. doi:10.1007/s12016-009-8161-y.
 115. Imbasciati E, Tincani A, Gregorini G, et al. Pregnancy in women with pre-existing lupus nephritis: predictors of fetal and maternal outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(2):519–25. doi:10.1093/ndt/gfn348.
 116. Wagner SJ, Craici I, Reed D, et al. Maternal and foetal outcomes in pregnant patients with active lupus nephritis. *Lupus.* 2009;18(4):342–7. doi:10.1177/0961203308097575.
 117. Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, Ramos RC, Tura BR. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus.* 2001. doi:10.1191/096120301678646137.
 118. Fitzgerald JD, Grossman JM. Validity and reliability of retrospective assessment of disease activity and flare in observational cohorts of lupus patients. *Lupus.* 1999;8(8):638–44. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10568901>. Accessed September 5, 2014.

119. Vitali C, Bencivelli W, Isenberg DA, et al. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. II. Identification of the variables indicative of disease activity and their use in the development of an activity score. *Clin Exp Rheumatol*. 10(5):541–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1458710>. Accessed September 5, 2014.
120. Isenberg D, Bacon P, Bombardier C, et al. Criteria for assessing disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1989;16(10):1395–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2810268>. Accessed September 5, 2014.
121. Smolen JS, Strand V, Cardiel M, et al. Randomized clinical trials and longitudinal observational studies in systemic lupus erythematosus: consensus on a preliminary core set of outcome domains. *J Rheumatol*. 1999;26(2):504–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9972996>. Accessed September 5, 2014.
122. Hawker G, Gabriel S, Bombardier C, Goldsmith C, Caron D, Gladman D. A reliability study of SLEDAI: a disease activity index for systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1993;20(4):657–60. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8496860>. Accessed September 5, 2014.
123. Arce-Salinas A, Cardiel MH, Guzmán J, Alcocer-Varela J. Validity of retrospective disease activity assessment in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1996;23(5):846–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8724296>. Accessed September 5, 2014.
124. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Derkson RHWM, Groot PGDE, Koike T. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Haemostasis*. 2006;(August 2005):295–306.
125. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29(2):288–91. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11838846>. Accessed August 20, 2014.

CAPÍTULO 7

Glomerulonefritis pauciinmune necrotizante – Vasculitis asociadas a ANCA

7.1: Introducción

El término vasculitis asociadas a ANCA (VAA) incluye un grupo heterogéneo de enfermedades multisistémicas que se caracterizan por inflamación necrotizante de vasos de pequeño tamaño. Su espectro fenotípico se puede dividir según la revisión de consenso de Chapel Hill (2012) y el algoritmo de consenso para clasificación de las vasculitis (propuesto por el grupo EUVAS) en Poliangeítis asociada a granulomas (PAG) predominantemente ANCAc (antiPR3) positivo, Poliangeítis microscópica (PAM) correlacionada en la mayoría de los pacientes a ANCAp (antiMPO) positivo, Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA) y Vasculitis localizada al riñón (VLR).^{1,2} Existen matices de expresión de la enfermedad según el área geográfica y características étnicas. Dentro del patrón de afectación orgánica destacan por su gravedad e implicancias pronóstico/terapéuticas el compromiso del SNC, respiratorio y renal, siendo este último mayor a un 50% en la presentación y de hasta un 85 % en el curso de la evolución en pacientes con PAG y PAM. Según los datos del Registro Uruguayo de Glomerulopatías³ es una de las glomerulopatías secundarias de mayor incidencia y frecuencia tomando en cuenta las biopsias renales reportadas en el último quinquenio. Su forma de presentación más frecuente es la insuficiencia renal rápidamente progresiva (Glomerulonefritis rápidamente progresiva) lo que implica un deterioro sub-agudo del filtrado glomerular con caída del 50% o duplicación de la creatininemia en 1 a 3 meses, constituyendo una urgencia nefrológica en la práctica clínica habitual.^{4,5}

7.2: Tratamiento inicial de la GN pauciinmune necrotizante.

7.2.1: Se recomienda utilizar ciclofosfamida y corticoides como tratamiento inicial (1A)

- **Comentario.** El grupo EUVAS comparó la administración de la Ciclofosfamida (CF) por vía oral, con respecto a la vía intravenosa. La dosis acumulativa de la Ciclofosfamida

por vía oral es mayor que por vía intravenosa, los resultados del tratamiento de inducción son similares en cuanto a remisión y mortalidad en las dos vías de administración aunque la tasa de infecciones graves es mayor en el grupo con ciclofosfamida vía oral⁶. La evaluación que realizó el grupo EUVAS a 10 años de los resultados de la comparación entre v/o e i/v mostró una mayor tasa de recaídas en el grupo con ciclofosfamida i/v especialmente en el grupo con ANCA anti PR3⁷. A pesar de la introducción de los glucocorticoides en las estrategias de tratamiento para la vasculitis hace más de 50 años, no hay ensayos controlados aleatorios para apoyar su uso. Sí bien han demostrado contribuir al control de la enfermedad, hay un aumento creciente de evidencia que altas dosis de esteroides contribuyen a la morbilidad. Resultados del ensayo controlado aleatorizado multicéntrico CORTAGE sugieren que el tratamiento de pacientes > 65 años, con un régimen específico para limitar la exposición a corticoesteroides y pulsos de ciclofosfamida iv con dosis fijas bajas podría utilizarse como tratamiento estándar en las VAA.⁸

Tabla 1 | Esquema recomendado para el tratamiento de las vasculitis asociadas a ANCA con GN

Ciclofosfamida	i.v	15mg/kg/ dosis (0.75 gr/m ²) cada 3-4 semanas. Reducción de dosis según edad y filtrado glomerular estimado. Edad >60 años disminuir 2.5 mg/Kg/dosis, Edad >70 años disminuir 5 mg/Kg/dosis Cr > 2,7mg/dl disminuir 2.5mg/Kg/dosis. Ajustar dosis subsecuentes para alcanzar el nadir del conteo de leucocitos > 3.000/mm ³ a 2 semanas.
Corticoesteroides	i.v	Pulso Metilprednislona 20 mg/kg/día (500 mg a 1 gr) durante 3 días
Corticoesteroides	v.o	Prednisona 1 mg/kg/día por 4-6 semanas (no exceder 60 mg/día), posterior descenso progresivo hasta llegar a 20 mg en 4 a 6 meses. (según evolución clínica)
Recambio plasmático terapéutico (Plasmaféresis)		a. Vasculitis: 3 sesiones semanales con recambio plasmático de 60 ml/kg por un mínimo de 14 días, con reposición de albúmina y si hay alteraciones hemorragíparas la reposición se deberá realizar con plasma fresco, monitorizando el tratamiento con la respuesta clínica. b. Vasculitis asociada anti-MBG: diaria durante 14 días ó hasta que se aclaren los Ac anti-MBG

7.2.2: Se sugiere utilizar ciclofosfamida y corticoides como tratamiento inicial en pacientes ANCA negativos con lesiones de vasculitis pauciinmune severas (compromiso renal, neurológico y/o hemorragia pulmonar) (2C)

7.2.3: Se recomienda utilizar rituximab y corticoides como tratamiento inicial alternativo en pacientes sin enfermedad severa, o en aquellos pacientes que tienen contraindicado el uso de ciclofosfamida (1B)

- **Comentario.** El tratamiento de inducción de la remisión con rituximab (RTX) ha sido evaluado en dos ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos y un ensayo abierto de grupo único. En 2010 se publicaron los datos del mayor estudio (RAVE) que incluyó 197 pacientes (relación PAG:PAM de 3 a 1), de los cuales el 49% presentaban enfermedad de nuevo diagnóstico. En el análisis por subgrupos, no existieron diferencias en la respuesta al tratamiento en pacientes con compromiso renal grave o hemorragia alveolar. Sin embargo, el RTX fue más efectivo que la CF para inducir la remisión en pacientes con enfermedad recurrente (67 vs. 42%, respectivamente, p = 0,01). Si bien el número de eventos adversos graves fue similar en ambos grupos es importante mencionar que el régimen de RTX no mostró ser superior al tratamiento con ciclofosfamida, principalmente en cuanto al beneficio esperado en el perfil de seguridad.⁹⁻¹³

7.2.4: Se sugiere utilizar Rituximab, 375 mg/m² semanal por 4 semanas o bien dosis de 1 gr no ajustado a superficie corporal con pre-medicación de metilprednisolona, antihistamínico y analgésico-antipirético para minimizar el riesgo de reacciones anafilácticas e hipersensibilidad (2C)

- **Comentario.** Certain-Ceba y col. no encontraron diferencias en el tiempo de repoblación con linfocitos B entre pacientes tratados con un tratamiento de 4 dosis vs 2 dosis. Pero sí se observó que 4 dosis de 375 mg/kg/dosis ó 2 dosis de 1 gr (separadas 15 días) tienen un impacto mayor en la disminución de recaídas, lo que sugiere que altas dosis tienen efectos sobre células B no circulantes o memoria en las zonas afectadas.¹⁴ Las perfusiones de rituximab se deben administrar en un entorno hospitalario. Antes de cada perfusión se deberá siempre administrar premedicación con paracetamol y difenhidramina. Aunque en el ámbito hematológico no se contempla la premedicación con corticoesteroides de forma estándar, datos recientes en pacientes con Artritis

Reumatoidea sugieren que la administración de 100 mg de metilprednisolona o equivalente por vía intravenosa reduciría hasta un 30%, tanto la frecuencia como la gravedad, de reacciones adversas relacionadas con la infusión, un hecho especialmente importante en la primera infusión del fármaco.¹⁵

Esquema de administración y monitoreo propuesto Anexo 7.1.

7.2.5: Micofenolato Mofetilo como alternativa de tratamiento inicial

- **Comentario.** No hay datos suficientes para apoyar el uso de MMF para la terapia de inducción en VAA. Estudios observacionales han reportado remisiones después de micofenolato mofetilo (MMF) 2-3 g / día y glucocorticoides en 25/32 (78%) pacientes con VAA activa, que recayeron en su mayoría y en 13/17 (76%) pacientes con PAM también con altas tasas de recaída.^{16,17,18} El grupo EUVAS presentó en 2013 datos preliminares de un ensayo clínico aleatorizado abierto “MYCYC” micofenolato vs ciclofosfamida para la inducción de remisión en VAA no severas. En el análisis primario no se pudo demostrar que MMF fuera **no** inferior a CF a los seis meses de inducción de la remisión completa. Se observó además una tasa de recaída mayor para el grupo con MMF a 18 meses de seguimiento.

7.3: Grupos especiales de pacientes.

7.3.1: Se recomienda agregar Recambio plasmático terapéutico (RPT)-al tratamiento de pacientes que necesiten diálisis o que presenten un incremento rápido de la creatininemia (1C)

- **Comentario.** El grupo EUVAS mostró la efectividad del RPT como tratamiento adicional en los pacientes con creatininemia mayor de 5.8 mg/dl (500 µMol). El estudio multicéntrico prospectivo MEPEX, muestra que en el grupo de pacientes que requieren diálisis de inicio, el rescate de la función renal es significativamente mayor en el grupo que recibe tratamiento asociando RPT en relación a los que recibieron tratamiento exclusivo de ciclofosfamida y esteroides, y que este hecho se mantiene hasta el año de evolución. No existieron diferencias en cuanto a la mortalidad al año entre los grupos.¹⁹ Actualmente está en marcha un estudio multicéntrico con plasmaféresis en pacientes con filtrado menor de 50 ml/m, aún sin resultados - **PEXIVAS, NCT00987389**

7.3.2: Se recomienda agregar Recambio plasmático terapéutico al tratamiento de pacientes con hemorragia pulmonar difusa (1C)

- **Comentario.** El impacto del RPT en pacientes con hemorragia alveolar difusa es la reducción de la mortalidad. Aunque la fuerza de los datos que apoyan este hecho es baja (series de casos retrospectivos sin controles), el impacto de dicho tratamiento es alto. Si pacientes con hemorragia alveolar focal, con o sin hipoxemia, requieren RPT es aún desconocido. El grupo de trabajo basa esta recomendación en las guías sobre la utilización de aféresis terapéutica en la práctica clínica de la Sociedad Americana de Aféresis.²⁰⁻²²

7.3.3: Se sugiere asociar Recambio Plasmático Terapéutico (RPT) al tratamiento de pacientes con superposición de vasculitis asociada a ANCA y glomerulonefritis anti-MBG según el criterio y esquema propuesto para la GN anti-GMB (ver capítulo correspondiente) (2D)

7.3.4: Se sugiere interrumpir el tratamiento con ciclofosfamida luego de 3 meses en aquellos pacientes que se mantienen dependientes de diálisis y que no presentan ninguna manifestación extra-renal de la enfermedad (2C)

7.4: Tratamiento de mantenimiento

7.4.1: Se recomienda tratamiento de mantenimiento en aquellos pacientes que logran remisión de la enfermedad (1B)

7.4.2: Se sugiere continuar el tratamiento de mantenimiento durante un periodo mínimo de 18 meses en aquellos pacientes que permanecen en remisión completa. (2D)

- **Comentario.** ¿Cuál es la duración adecuada de la terapia de mantenimiento? La respuesta a esta interrogante no se conoce, sin embargo las guías y recomendaciones actuales plantean al menos un periodo de 18 meses el cual varía sustancialmente dependiendo de la práctica clínica local. El grupo EUVAS conduce un ensayo REMAIN (Randomized Trial of prolonged remission – maintenance Therapy in Sistemic Vasculitis) que intenta arrojar luz sobre el beneficio potencial de una inmunomodulación extendida. (2 años vs 4 años en tratamiento con Azatioprina) - **REMAIN, NTC08022006**

7.4.3: Se recomienda no realizar tratamiento de mantenimiento en pacientes que son dependientes de diálisis y no presentan manifestaciones extra-renales de la enfermedad. (1C)

7.5: Elección del tratamiento de mantenimiento.

7.5.1: Se recomienda azatioprina 1-2 mg/kg/día por vía oral como tratamiento de mantenimiento (1B)

- **Comentario.** Este protocolo es el utilizado por el grupo EUVAS, en el estudio CYCAZAREM que comparó en forma prospectiva un tratamiento de inducción corto de 3 a 6 meses con Ciclofosfamida seguido de azatioprina, con el tratamiento estándar de Fauci y colaboradores, que mantenía la Ciclofosfamida por 18 meses encontrando resultados similares, tanto para la PAM como para la PAG ²³

7.5.2: Se sugiere agregar trimetropirim-sulfametoxazol al tratamiento de mantenimiento en aquellos pacientes con enfermedad del tracto respiratorio superior (2B)

7.5.3: Se sugiere el empleo de micofenolato de mofetilo (MMF), con dosis diarias de hasta 1 gr dos veces al día como alternativa en aquellos pacientes que son alérgicos o presentan intolerancia a azatioprina (2C)

- **Comentario.** En el ensayo clínico randomizado IMPROVE se demostró la superioridad de la azatioprina iniciando 2 mg/kg/día con respecto al micofenolato mofetil (2 g/día) para mantener la remisión. Se encontró un incremento del hazard ratio de 1.7 para recaídas en el grupo de MMF y un tiempo más corto para la aparición de las mismas ²⁴. Por lo tanto, parece poco probable MMF sea una alternativa estándar a azatioprina en el mantenimiento, aunque podría ser utilizado como un agente de segunda línea en la enfermedad recidivante o intolerante a azatioprina.

7.5.4: Se sugiere utilizar metotrexate (dosis inicial 0.3 mg/kg/semana, con máximo de 25 mg/semana) como tratamiento de mantenimiento en aquellos pacientes con intolerancia a azatioprina y MMF, pero no en los casos en que el FG sea < 60 ml/min/1.73 m² (1C)

- **Comentario.** En el estudio WEGENT se aleatorizaron 126 pacientes a recibir metotrexate o azatioprina después de alcanzar la remisión. No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a recaídas o toxicidad. Sin embargo el uso de metotrexate fue usualmente

restringido a los pacientes con Cr < 2 mg/dl.²⁵ En el estudio NORAM se randomizaron 100 pacientes al debut de VAA con afectación sistémica temprana (sin compromiso de órganos críticos) y Cr < 1.6 mg/dl para recibir metotrexate (25 mg/sem) ó CF oral. Metotrexate no fue inferior para inducir remisión, pero esta fue menor que con CF en pacientes con enfermedad más extensa o compromiso pulmonar. Se observaron disfunción hepática y una tasa mayor de recaídas para el grupo de metotrexate.²⁶

7.5.5: Se recomienda no utilizar Etanercept como tratamiento adjunto (1A)

- **Comentario.** Si bien se sugiere un beneficio del bloqueo de TNF en modelos experimentales. Etanercept asociado al tratamiento estándar con CF y corticoesteroides no obtuvo mejoras en la tasa de remisiones estables en pacientes con PAG. Además se observó un aumento excesivo en la tasa de eventos adversos serios y neoplasias sólidas en los grupos de estudio.^{27,28}

7.5.6: Rituximab como elección del tratamiento de mantenimiento

- **Comentario.** Estudios prospectivos investigan el uso de Rituximab como terapia de mantenimiento única. The Efficacy Study of Two Treatments in the Remission of Vasculitis (**MAINRITSAN**) conducido por el grupo de estudio francés (FVSG), es un ensayo abierto que compara el tratamiento convencional con Azatioprina y un esquema terapéutico rutinario de re-dosis RTX c/ 6 meses durante 18 meses con un periodo de seguimiento extra de 10 meses. Este estudio se completó en Octubre 2012 y sus resultados preliminares fueron presentados en 2013. **A los 28 meses el 5% de los pacientes tratados con RTX habían tenido una recaída mayor vs 25% del grupo tratado con Azatioprina.**²⁹ Actualmente se encuentra en curso el ensayo MAINRITSAN2 que tiene como objetivo comparar un enfoque de tratamiento con 2 re-dosis rutinarias de RTX vs re-dosis dependiente de la repoblación con linfocitos B y títulos de ANCA. Recientemente Pendergraft et al (2014) reportan una de las mayores experiencias publicadas al respecto. En su estudio de cohorte retrospectivo usan RTX para la deplección continua de linfocitos B en 172 pacientes. Utilizan un calendario estrecho de re-dosis cada 4 meses (o más temprano según el conteo repoblación de linfocitos B) durante 2 años. En su serie los resultados muestran unas tasas muy bajas de recaída (5% en un seguimiento de 2 años) e importantes períodos libres de enfermedad con una supervivencia similar a la población general en USA.³⁰

7.6: Tratamiento de la recaída

7.6.1: Se recomienda tratar pacientes con recaídas graves de vasculitis por ANCA (con riesgo de vida o pérdida de órgano blanco) de acuerdo con las pautas planteadas como terapia inicial (ver 7.2) (1C)

- **Comentario.** La recaída es más frecuente en los pacientes con PAG y/o positividad de los anticuerpos anti- proteinasa 3 , por lo que debería reservarse rituximab para aquellos pacientes con una tendencia biológica a la recidiva (en particular a la luz de los resultados del ensayo (RAVE), en el que se sugiere que puede ser superior al tratamiento convencional en estos casos).⁹

7.6.2: Se sugiere tratar otras recaídas de vasculitis por ANCA reinstituyendo el tratamiento inmunosupresor o aumentando su intensidad con drogas diferentes de ciclofosfamida, incluyendo o aumentando la dosis de corticoides, con o sin azatioprina o MMF (2C)

7.7: Tratamiento de la enfermedad resistente.

En la literatura referente a las VAA existen diferentes conceptos de enfermedad refractaria, ya que bajo este término pueden englobarse pacientes en los que los síntomas de la enfermedad permanecen sin cambio, aumentan o reaparecen después de la terapia con CF y corticoides, aquellos en los que no hay una respuesta objetiva con el uso de escalas de medición de actividad (como el índice actividad de vasculitis de Birmingham-BVAS) o pacientes que son intolerantes a CF o tienen contraindicaciones para su uso. **El grupo de trabajo utiliza el término refractario para referirse a todas las situaciones en las cuales la enfermedad no puede controlarse ya sea por intolerancia o resistencia al tratamiento.**

7.7.1: En las vasculitis por ANCA resistentes al tratamiento con ciclofosfamida y corticoides, se recomienda agregar Rituximab (1C) y sugerimos inmunoglobulina i.v (2C) o Recambio plasmático terapéutico (2D) como alternativas.

- **Comentario.** La principal indicación para la administración de RTX en PAG y PAM ha sido justamente la enfermedad refractaria al tratamiento habitual, con cerca de 250 pacientes reportados en diferentes ensayos, de los cuales > 80% consiguieron una respuesta parcial o completa. En las series que han incluido ≥ 10 pacientes incluyendo el ensayo clínico aleatorizado RAVE, el tratamiento con RTX resultó ser más efectivo que la ciclofosfamida y que otros inmunosupresores como tratamiento de inducción en pacientes refractarios. Cartin-Ceba y col. (2012) informan su experiencia de 10 años

con el uso de rituximab en 53 pacientes con Poliangeitis asociada a granulomas refractaria. Los pacientes que alcanzaron la remisión y que fueron tratados preventivamente con rituximab para la prevención de la recaída (basado en la reconstitución de las células B y el aumento de títulos de anti-proteinasa 3), se mantuvo la remisión en todos los casos. Otros estudios que incluyeron sólo pacientes con PAG sugieren que rituximab puede ser útil en la terapia de mantenimiento, a pesar de que no pudieron demostrar una tasa tan importante de mantenimiento de la remisión.⁹⁻¹⁴

7.8: Monitoreo.

7.8.1: Se sugiere no modificar el esquema de inmunosupresión considerando solamente los cambios en los títulos de ANCA (2D)

- **Comentario.** En cuanto a marcadores de predicción de recaídas, no hay información sólida al respecto. Las recurrencias pueden o no relacionarse con un aumento en los niveles de ANCA, si bien en la mayoría de los trabajos estas ocurren sin un cambio importante en los niveles de estos autoanticuerpos. Aunque en el estudio RAVE las recaídas se observaron más comúnmente en pacientes con positividad para PR3-ANCA. En cuanto a las cifras de linfocitos B en sangre periférica tampoco se ha observado que sean de utilidad para predecir un nuevo brote de actividad, pues cerca de la mitad de los mismos ocurren antes de la repoblación de células B y un tercio de aquellos pacientes en quienes los linfocitos B han vuelto a valores normales no experimentan recaídas. Ello podría deberse a que las células B que se encuentran en los tejidos no suelen eliminarse por completo con el tratamiento con anti-CD20. Por el momento, ningún marcador aislado es un predictor fiable de recaídas.

7.8.2: Se recomienda la monitorización de actividad con el score clínico de Birmingham (1C)

- **Comentario.** La conferencia de Chapel Hill estableció la actual clasificación de las VAA y pautó la herramienta de evaluación utilizada actualmente. El índice clínico de actividad de Birmingham (BVAS) (**Anexo 7.2**) se posiciona como una herramienta útil para la evaluación de la actividad de la enfermedad y el grado de impacto en los diferentes parenquimas en los pacientes con vasculitis asociada a ANCA³¹.
http://www.epsnetwork.co.uk/BVAS/bvas_flow.html.

7.8.3: Definiciones de evolución

- **Remisión Completa.** El grupo de trabajo define la remisión clínica completa como ausencia de actividad de la enfermedad clínica utilizando la lista de elementos BVAS. asociado con negativización o disminución del título de ANCA, apoyado por VES y PCR normal.
- **Ausencia de actividad renal.** Filtrado glomerular estimado $> 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$, una relación proteinuria/creatinuria menor a 0.2 gr/gr y Sedimento urinario inactivo.
- **Recaída renal.** Se considera una recaída mayor persistencia u aparición de compromiso atribuible a vasculitis activa a nivel renal. Aumento de la creatininemia $> 30\%$ o disminución del aclaramiento $> 25\%$, dentro de un período de tres meses, aumento de proteinuria no vinculable a cambios hemodinámicos, sedimento urinario activo o evidencia histológica de glomerulonefritis necrotizante focal activa.

7.9: Trasplante.

7.9.1: Se recomienda no postergar el trasplante en pacientes que están en remisión completa pero que todavía son ANCA positivos (1C)

7.9.2: Se recomienda postergar el trasplante hasta que el paciente esté en remisión completa extra-renal durante 12 meses (1C)

- **Comentario.** Las vasculitis pueden observarse en trasplante renal como una recurrencia o como una enfermedad “de novo”. Tanto el registro de la UNOS como el de la ERA-EDTA reportan una sobrevida del injerto cadáverico en pacientes con vasculitis de riñones nativos, de 78 y 70% a tres años, similar al resto de los trasplantes³². La vasculitis ANCA relacionada puede recidivar en el paciente con trasplante renal, siendo la tasa referida entre 30 y 50%, pudiendo ser precoz o tardía. La mayoría de las recidivas son limitadas al riñón, menos de la mitad tienen manifestaciones sistémicas. La presencia de recidiva y su tratamiento aumenta el riesgo de infecciones en el paciente trasplantado respecto a otros trasplantados. Sin embargo existe coincidencia en señalar que la frecuencia de recidivas es mayor en diálisis que en trasplante renal^{33,34}. Existe coincidencia en que el trasplante se realice en ausencia de elementos clínicos de actividad de la enfermedad, así como que la presencia de ANCA pre-trasplante aislada no se asocia a recidiva inmediata. El tiempo de espera no influye en la evolución post-

transplante.

Bibliografía.

1. Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, Hoffman G, Jayne DR, Jennette JC, Kallenberg CG, Luqmani R, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Specks U, Watts R. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22(4):587-588.
2. Jennette, J. C. et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*.
3. González-Martínez F, Garau M, Caorsi H, Noboa O, Gadola L, Acosta N, Petraglia A, Schwedt E, Mazzuchi N. Programa de Prevención y Tratamiento de las Glomerulopatías Informe 2010. Incidencia de Glomerulopatías en el Uruguay. Grupo coordinador de PPTG. www.nefroprevencion.com
4. Caorsi H, Noboa O, Gonzalez Martinez F, Gadola L, Acosta N. en Representación del Programa de Prevención y Tratamiento de las Glomerulopatías. Sociedad Uruguaya de Nefrología, Centro de Nefrología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina. UDELAR. Mayo 2012.www.nefroprevencion.com
5. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis; volume 2 | issue 2 | JUNE 2012. Kidney International Supplements (2012)
6. de Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, Luqmani R, Pusey CD, Rasmussen N, Sinico RA, Tesar V, Vanhille P, Westman K, Savage CO. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150(10):670-680.
7. Harper L, Morgan MD, Walsh M, Hoglund P, Westman K, Flossmann O, Tesar V, Vanhille P, Groot KD, Luqmani R, Flores-Suarez LF, Watts R, Pusey C, Bruchfeld A, Rasmussen N, Blockmans D, Savage CO, Jayne D. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2011.

8. Pagnoux T, Quéméneur T, Monthon L, Ravaud P, Guillemin L. Treatment of systemic necrotizing vasculitides in patients > 65 years old; Results of the multicenter randomized CORTAGE trial. *FVSG*.
9. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363 (3): 221-32.
10. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363 (3): 211-20.
11. Miloslavsky, Eli, Specks, Ulrich, Merkel, Peter A, Seo, Philip, Spiera, Robert F., Langford, Carol A., et al; Retreatment With Rituximab In The Rituximab In ANCA-Associated Vasculitis (RAVE) Trial. [abstract]. *Arthritis Rheum* 2013;65 Suppl 10 :2782 DOI: 10.1002/art.2013.65.issue-s10
12. Specks U, Stone JH. Long-term efficacy and safety results of the RAVE trial. *Clin. Exp Immunol.* 2011;164 Suppl 1:65.
13. Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN, Brogan P, Salama AD, Smith KG, et al. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2009; 60 (7): 2156-68.
14. Certain-Ceba R, Golbin JM, Keogh KA, et al. Rituximab for remission, induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis: a single center ten-year experience. *Arthritis Reum.* 2012;64(11):3770-8
15. Smolen JS, Keystone EC, Emery P, Breedveld FC, Betteridge N, Burmester GR, Dougados M, Ferraccioli G, Jaeger U, Klareskog L, Kvien TK, Martin-Mola E. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis *Ann Rheum Dis* 2007;66:143-150
16. Silva F, Specks U, Kalra S et al. Mycophenolate mofetil for induction and maintenance of remission in microscopic polyangiitis with mild to moderate renal involvement—a prospective, open-label pilot trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 445–453.

17. Hu W, Liu C, Xie H, Chen H, Liu Z, Li L. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(4):1307-1312.
18. European vasculitis study group. R. Jones, L. Harper, J. Ballarin, D. Blockmans, P. Borga, A. Bruchfeld, M. cid, K. Dahlsveen, J. Dezoysa, P. Lanyon, C.A. Peh, V. Tesar, A. Vaglio, M. Walsh, G. Walters, D. Jayne. A randomized trial of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction of ANCA-associated vasculitis: "MYCYC". 16th International Vasculitis and ANCA Workshop in Paris, France, in October 29, 2013.
19. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillemin L, Mirapeix E, Savage CO, Sinico RA, Stegeman CA, Westman KW, van der Woude FJ, de Lind van Wijngaarden RA, Pusey CD. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(7):2180-2188.
20. Casian A: Plasma exchange for severe renal vasculitis: long-term follow-up of the MEPEX trial. *Clin Exp Immunol* 2011, 164(suppl 1):50-61.
21. Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange for the treatment of rapidly progressive glomerulonephritis. *Ther Apher* 1997;1:255–259.
22. Klemmer PJ, Chalermskulrat W, Reif MS, Hogan SL, Henke DC, Falk RJ. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1149–1153.
23. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadonien J, Ekstrand A, Gaskin G, Gregorini G, de Groot K, Gross W, Hagen EC, Mirapeix E, Pettersson E, Siegert C, Sinico A, Tesar V, Westman K, Pusey C; European Vasculitis Study Group: A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003, 349:36-44.
24. Pagnoux C; Karras A, Guillemin P, Terrier B. Rituximab Versus Azathioprine For Maintenance In Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies-Associated Vasculitis 16th International Vasculitis and ANCA Workshop in Paris, France, in October 29, 2013

25. William F. Pendergras, Frank C. Cortazar, Julia Wenger, L Niles et al. Long-Term Maintenance Therapy Using Rituximab-Induced Continuous B-Cell Depletionin Patients with ANCA Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 9: 2014. doi: 10.2215/CJN.07340713
26. Keystone E, Emery P, Peterfy CD, Tak PP, Cohen S, Genovese M, et al. Prevention of joint structural damage at 1 year with rituximab in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to one or more TNF inhibitors (REFLEX Study) [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2006;65:58.
27. Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotte O, et al. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:913-20.
28. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, Savage C, Adu D. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM* 87:671-678,1994.
29. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, Hauser T, Hellmich B, Jayne D, Kallenberg CG, Merkel PA, Raspe H, Salvarani C, Scott DG, Stegeman C, Watts R, Westman K, Witter J, Yazici H, Luqmani R; European Vasculitis Study Group: EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009, 68:310-317.
30. Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG: Trimethoprim sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. *N Engl J Med* 1996, 335:16-20.
31. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, Savage C, Adu D. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM* 87:671-678,1994
32. Gera M, Griffin MD, Specks U et al. Recurrence of ANCA-associated vasculitis following renal transplantation in the modern era of immunosuppression. *Kidney Int* 2007; 71: 1296–1301.
33. Nachman PH, Segelmark M, Westman K et al. Recurrent ANCAassociated small vessel vasculitis after transplantation: A pooled analysis. *Kidney Int* 1999; 56: 1544–1550.

- 34.** Little MA, Hassan B, Jacques S et al. Renal transplantation in systemic vasculitis: when is it safe? Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 3219–3225.

ANEXO 7.1 I Esquema administración y monitoreo de Rituximab

Rituximab (anticuerpo monoclonal químerico anti-CD20) cuenta con la aprobación de la FDA y Agencia Europea de Medicamentos, para su uso como un agente de inducción de remisión en el tratamiento de las VAA. Aunque los dos ensayos controlados aleatorios sobre los que se basa esta licencia no demostró, ya sea superioridad de rituximab al tratamiento convencional o un mejor perfil de toxicidad a corto plazo, la aprobación de este nuevo agente es posiblemente el desarrollo más significativo en el manejo de las VAA desde la introducción de la terapia citotóxica hace casi medio siglo, proporcionando una alternativa eficaz para los pacientes que son intolerantes, no responden o tienen contraindicaciones para el uso de ciclofosfamida.

Administración de Rituximab

Anamnesis dirigida a pesquisar contraindicaciones. **Exploración física** para descartar procesos activos infecciosos, neoplásicos o cardio-pulmonares. Hemograma (con enfasis en recuento de Neutrofílos), VES y PCR previa a cada administración y a los 15 días. Inmunología basal y Serología (VHB, VHC, HIV), con no más de 6 meses.

Dado el contexto epidemiológico nacional sugerimos realizar RxTx y PPD (ó equivalente)

Se debe disponer de epinefrina, antihistamínicos y glucocorticoides para uso inmediato en caso de reacción de hipersensibilidad. Rituximab está contraindicado en caso de hipersensibilidad conocida.

Se recomienda **utilizar siempre asociado con glucocorticoides** (a la dosis requerida en función de la situación clínica).

Se puede utilizar junto con recambio plasmático, ciclofosfamida e inmunoglobulinas. No hay datos para suspender tratamientos de fondo como antipalúdicos.

Pre-medicación con 100 mg Metilprednisolona (dosis equivalente 500 mg hidrocortisona); antihistamínico (difenhidramina 4 mg); analgésico-antipirético (paracetamol)

La solución preparada de rituximab debe administrarse como perfusión intravenosa en medio hospitalario. Un vial monodosis contiene 100 mg de rituximab en 10 ml ó 500 mg en 50 ml (10 mg/ml)

a. Primera administración se recomienda iniciar la infusión a una velocidad de 50 mg/h. Si pasados 30 minutos no se produce ninguna reacción, se puede incrementar la velocidad 50 mg cada media hora hasta un máximo de 400 mg/h. (el tiempo de infusión será de cerca de 4 horas 15 min)

b. Infusiones posteriores sin antecedentes de reacciones adversas se puede iniciar la infusión desde una velocidad de 100 mg/h. Si no se produce ninguna reacción a la infusión después de 30 minutos, aumente la velocidad a 100 mg/h.

Si la infusión transcurre con normalidad, aumente la velocidad de la infusión 100 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h. El tiempo de infusión mínimo será de 3 horas y 15 minutos

Al finalizar la infusión, informar al paciente de los posibles **efectos adversos** que pudieran desarrollarse, y **asegurar una línea de contacto directa con el equipo médico**

Comentario. El grupo de trabajo sugiere administrar Rituximab, 375 mg/m² semanal por 4 semanas o bien un curso con dosis de 1 gr no ajustado a superficie corporal c/15 días en la fase de inducción. La dosis estándar suele ser la misma que la utilizada en hematología para el tratamiento del linfoma (375 mg/m²). Estudios en pacientes con artritis reumatoide y LES utilizan dosis no ajustadas a la superficie corporal (infusiones de 1000 mg), como fue referido se observó que 4 dosis de 375 mg/kg/dosis ó 2 dosis de 1 gr durante 15 días tienen un impacto mayor en la disminución de recaídas.

El tratamiento de mantenimiento habitual de las VAA se basa en la combinación de GC y azatioprina después de 3-6 meses de CF. En caso que el clínico lo considere, RTX puede utilizarse en la fase de mantenimiento como técnica de prevención, es decir, administración a intervalos fijos, cuando existe elevación de los niveles de ANCA o cuando se inicia la reconstitución de la subpoblación de linfocitos B contra los que se dirige RTX (no antes de las 16 semanas del curso inicial, generalmente entre los 6 a 12 meses) El mantenimiento de la remisión debe ser evaluado de forma individual, y ajustar dosis e intervalo de administración en función de la gravedad de la patología de base y la respuesta terapéutica.

Reacciones adversas relacionadas con la administración de rituximab

Anafilácticas/Hipersensibilidad en relación a las descriptas para infusión i/v de proteínas. Se observan hasta en el 35% con la 1º infusión (generalmente primeros minutos) disminuyendo a 10% en infusiones subsecuentes. El estudio REFLEX en artritis reumatoide (2) muestra un 29% de reacciones relacionadas con la infusión (frente al 23% del grupo placebo). En un estudio retrospectivo de 43 pacientes con diversas enfermedades autoinmunes Gottenberg et al. observaron 6 reacciones adversas (14%). Recomendamos suspender fármacos hipotensores 12 hs previas a la infusión ya que un descenso de presión arterial se observa hasta en el 20% de los pacientes. Arritmias y precipitación de eventos coronarios son exceptionales.

El **síndrome de liberación de citoquinas** (disnea, bronco-obstrucción, hipoxia, fiebre, urticaria, rigidez y angioedema) que conduce a la lesión pulmonar aguda (infiltrado intersticial pulmonar y edema alveolar) ha sido descripto con el uso de rituximab en pacientes con enfermedades hemato-oncológicas. No así en relación a su indicación en enfermedades autoinmunes. Sin embargo por su gravedad recomendamos la monitorización del mismo especialmente en la 1º y 2º hora de infusión.

Existen reportes de casos de neumonitis intersticial relacionada al fármaco. Se ha descripto producción de HACAs (anticuerpos humanos anti-quimericos) en el 9.2% sin que estos conlleven efectos adversos o reducción en eficacia.

Los efectos secundarios hematológicos se observan en una minoría de los pacientes, siendo los más frecuentes Neutropenia (4.2%) pudiendo observarse tardíamente (con respuesta a estimulantes de colonias) y Trombocitopenia (1.7%). Es infrecuente la aparición de anemia hemolítica ó pancitopenia.

Las **complicaciones infecciosas** relacionadas al uso de Rituximab son frecuentes y se observan en un 30 a 40% de los casos. Dentro de estas predominan las infecciones bacterianas del tracto respiratorio superior, sinusitis, bronquitis (Pneumococo y S. Aureus) e infecciones del tracto urinario. Se han descripto casos de infecciones víricas respiratorias graves. La reactivación del VVZ es frecuente. La enfermedad por CMV se observa en el 15% de las complicaciones relacionadas a virus. En cuanto a otros virus hepatotropos, ensayos con el uso de RTX para el tratamiento de crioglobulinemia mixta (mayoritariamente por VHC) no han mostrado efectos significativos sobre la actividad del virus o la función hepática, por lo que parece razoñablemente seguro. No es así para el VHB en el se reportaron casos de reactivación con hepatitis no existiendo una postura de consenso para la utilización de profilaxis con lamivudina o el seguimiento estrecho. Destacamos el hecho de una menor incidencia de infecciones oportunistas y que no se han reportado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva en el tratamiento de las vasculitis.

Tabla 2 | Contraindicaciones y precauciones con el uso de Rituximab en las vasculitis asociadas a ANCA.

Contraindicaciones absolutas

Insuficiencia cardiaca clases funcionales III/IV

Infecciones graves activas/sepsis

Embarazo (se recomienda el uso de métodos contraceptivos eficaces durante el tratamiento y 12 meses después)

Lactancia (considerar alternativas o evaluar riesgo/beneficio)

Anafilaxia conocida al producto

Situaciones de precaución

Insuficiencia cardiaca clases funcionales I/II

Infección crónica por hepatitis B

Infección por VIH

Afección del SNC no filiada o de reciente inicio

Anemia hemolítica autoinmune, plaquetopenia inferior a 10.000/mm³, neutrófilos totales < 500/mm³

Hipo/agammaglobulinemia

ANEXO 7.2 | Índice de actividad Birmingham (BVAS)

Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3)

Patient ID:

Date of birth:

Total score:

Assessor:	Date of assessment			
Tick an item only if attributable to active vasculitis. If there are no abnormalities in a section, please tick 'None' for that organ-system.		If all abnormalities are due to persistent disease (active vasculitis which is not new/worse in the prior 4 weeks), tick the PERSISTENT box at the bottom right corner		
		Is this the patient's first assessment?	Yes <input type="radio"/>	No <input type="radio"/>
		None	Active disease	
1. General	<input type="radio"/>	6. Cardiovascular <input type="radio"/> Loss of pulses <input type="radio"/> Valvular heart disease <input type="radio"/> Pericarditis <input type="radio"/> Ischaemic cardiac pain <input type="radio"/> Cardiomyopathy <input type="radio"/> Congestive cardiac failure <input type="radio"/>		
Myalgia	<input type="radio"/>			
Arthralgia / arthritis	<input type="radio"/>			
Fever $\geq 38^\circ\text{C}$	<input type="radio"/>			
Weight loss $\geq 2\text{ kg}$	<input type="radio"/>			
2. Cutaneous	<input type="radio"/>	7. Abdominal <input type="radio"/> Peritonitis <input type="radio"/> Bloody diarrhoea <input type="radio"/> Ischaemic abdominal pain <input type="radio"/>		
Infarct	<input type="radio"/>			
Purpura	<input type="radio"/>			
Ulcer	<input type="radio"/>			
Gangrene	<input type="radio"/>			
Other skin vasculitis	<input type="radio"/>			
3. Mucous membranes / eyes	<input type="radio"/>	8. Renal <input type="radio"/> Hypertension <input type="radio"/> Proteinuria $>1+$ <input type="radio"/> Haematuria ≥ 10 RBCs/hpf <input type="radio"/> Serum creatinine 125-249 $\mu\text{mol/L}^*$ <input type="radio"/> Serum creatinine 250-499 $\mu\text{mol/L}^*$ <input type="radio"/> Serum creatinine $\geq 500 \mu\text{mol/L}^*$ <input type="radio"/> Rise in serum creatinine $>30\%$ or fall in creatinine clearance $>25\%$ <input type="radio"/> *Can only be scored on the first assessment		
Mouth ulcers	<input type="radio"/>			
Genital ulcers	<input type="radio"/>			
Adnexal inflammation	<input type="radio"/>			
Significant proptosis	<input type="radio"/>			
Scleritis / Episcleritis	<input type="radio"/>			
Conjunctivitis / Blepharitis / Keratitis	<input type="radio"/>			
Blurred vision	<input type="radio"/>			
Sudden visual loss	<input type="radio"/>			
Uveitis	<input type="radio"/>			
Retinal changes (vasculitis / thrombosis / exudate / haemorrhage)	<input type="radio"/>			
4. ENT	<input type="radio"/>	9. Nervous system <input type="radio"/> Headache <input type="radio"/> Meningitis <input type="radio"/> Organic confusion <input type="radio"/> Seizures (not hypertensive) <input type="radio"/> Cerebrovascular accident <input type="radio"/> Spinal cord lesion <input type="radio"/> Cranial nerve palsy <input type="radio"/> Sensory peripheral neuropathy <input type="radio"/> Mononeuritis multiplex <input type="radio"/>		
Bloody nasal discharge / crusts / ulcers / granulomata	<input type="radio"/>			
Paranasal sinus involvement	<input type="radio"/>			
Subglottic stenosis	<input type="radio"/>			
Conductive hearing loss	<input type="radio"/>			
Sensorineural hearing loss	<input type="radio"/>			
5. Chest	<input type="radio"/>	10. Other <input type="radio"/> a. <input type="radio"/> b. <input type="radio"/> c. <input type="radio"/> d. <input type="radio"/>		
Wheeze	<input type="radio"/>			
Nodules or cavities	<input type="radio"/>			
Pleural effusion / pleurisy	<input type="radio"/>			
Infiltrate	<input type="radio"/>			
Endobronchial involvement	<input type="radio"/>			
Massive haemoptysis / alveolar haemorrhage	<input type="radio"/>	PERSISTENT DISEASE ONLY: (Tick here if all the abnormalities are due to persistent disease) <input type="checkbox"/>		
Respiratory failure	<input type="radio"/>			

References:

- Version 1: Luqmani, RA, et al. (1994). "Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis." QJM 87(11):671-8.
- Version 2: Luqmani, RA, et al. (1997). "Disease assessment and management of the vasculitides." Baillieres Clin Rheumatol 11(2): 423-46.
- Version 3: Mukhtyar C, et al (2008). "Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3)" Ann Rheum Dis. 2008 Dec 3. [Epub ahead of print]

CAPÍTULO 8

Glomerulonefritis con anticuerpos anti-membrana basal glomerular

8.1 Introducción

En este capítulo se realizan recomendaciones para la glomerulonefritis mediada por anticuerpos anti-membrana basal glomerular (Ac anti-MBG) asociados o no con hemorragia pulmonar (Enfermedad de Goodpasture). La GN anti-membrana basal glomerular es en general una enfermedad fulminante y rápidamente progresiva causada por anticuerpos contra el dominio no colágeno (NC) de la cadena alfa 3 del colágeno tipo IV. La GN anti-MBG es relativamente rara, con una incidencia anual estimada de 0.5-1/millón de población. Se puede presentar como una glomerulonefritis aislada o como un síndrome pulmón – riñón con hemorragia alveolar severa. Antes de la introducción de la inmunosupresión la sobrevida de estos pacientes era pobre. Aunque la mortalidad ha mejorado, la sobrevida renal es pobre, probablemente vinculado al retraso diagnóstico e inicio del tratamiento. La estrategia para el tratamiento de la GN anti-MBG es remover los anticuerpos patogénicos de la circulación y simultáneamente prevenir la producción de nuevos anticuerpos para así atenuar la injuria glomerular inflamatoria desencadenada por los Ac anti-MBG. La evidencia de que la inmunosupresión más plasmaféresis mejora la sobrevida renal de los pacientes proviene de un ensayo clínico controlado y series retrospectivas de casos. Todos estos estudios han demostrado una sobrevida global aceptable y mejoras en la sobrevida renal.

Muchos pacientes se presentan con falla renal severa que requiere hemodiálisis. Esto habitualmente se correlaciona con el número de glomerulos que muestran proliferación extracapilar en la biopsia. A pesar de la intensa inmunosupresión, los pacientes dependientes de diálisis al inicio del tratamiento con un porcentaje de semilunas entre 85 – 100% no recuperan la función renal y generalmente requieren terapias de reemplazo renal a largo plazo.

La progresión de la GN anti-MBG puede ser muy rápida y los resultados se relacionan en gran medida a la severidad de la presentación por lo cual se recomienda el inicio inmediato de altas dosis de esteroides. Una vez confirmado el diagnóstico se debe iniciar plasmaféresis y ciclofosfamida. Los pacientes deben estar libres de infección o recibiendo antibioticoterapia dirigida. Los pacientes con hemorragia pulmonar así como los pacientes con Enfermedad de Goodpasture deben recibir tratamiento con esteroides más ciclofosfamida y plasmaféresis ya que sin tratamiento tienen una elevada mortalidad. No hay evidencia definitiva que la plasmaféresis sea beneficiosa cuando hay solo signos clínicos de hemorragia pulmonar.

8.2 Tratamiento de la GN anti-membrana basal glomerular

8.2.1: Se recomienda iniciar inmunosupresión con ciclofosfamida y corticoides más Recambio plasmático terapéutico (RPT) (plasmaféresis) en todos los pacientes con GN anti-membrana basal glomerular con excepción de los pacientes dependientes de diálisis a la presentación y con 100% de proliferación extracapilar (semilunas) en una muestra histológica adecuada, que no tengan hemorragia pulmonar (1B)

- **Comentario.** El estudio retrospectivo de la GN anti-MBG del Hospital de Hammersmith¹ es el que mejor resume este enfoque, 740 pacientes incluyendo 85 vistos en 25 años de los cuales 71 pacientes fueron tratados con prednisona a dosis altas (1 mg / kg / d) disminuirla durante 6-9 meses, 2-3 meses para la ciclofosfamida oral y plasmaféresis diaria durante 14 días, o hasta que el anticuerpo anti-GBM ya no era detectable. El resultado para esta cohorte fue influenciado por la función renal en la presentación. Los pacientes que tenían una Cr inicial menor a 5.7 mg / dl tuvieron una supervivencia global a 1 año del 100% y una supervivencia renal del 95%, y a los 5 años la supervivencia del paciente y del riñón eran ambos 94%. Si la Cr inical era mayor 5,7 mg / dl pero no se requirió hemodiálisis de inmediato, los pacientes renales y supervivencias fueron 83% y 82% a 1 año, y el 80% y el 50% a los 5 años, respectivamente. Sin embargo, entre los Pacientes que necesitaban diálisis en la presentación, La supervivencia renal y global se reduce a 65% y el 8% a 1 año, y el 44% y el 13% a los 5 años, respectivamente. En comparación con casi el 100% de la mortalidad por hemorragia pulmonar e insuficiencia renal en series históricas, esta estrategia de tratamiento representó una mejora significativa. Cerca de 20-30% de los pacientes con enfermedad anti-MBG también tienen ANCA, especificidad anti-MPO generalmente, pero los pacientes con doble anticuerpo positivo no parecen tener un pronóstico diferente o curso de la enfermedad, según la mayoría studies^{3,7}

8.2.2: Sugerimos iniciar tratamiento para la GN anti-membrana basal glomerular sin demora si se confirma el diagnóstico. Sí el diagnóstico es altamente probable sería adecuado iniciar corticoides a dosis elevadas y Recambio plasmático terapéutico hasta obtener confirmación diagnostica (Sin grado)

- **Comentario.** Los predictores de la supervivencia renal en anti-GBM GN son Creatininemia en la presentación, la necesidad de diálisis en la presentación, y el

porcentaje de semilunas.^{1,2,3} glomerulares. En dos estudios, pacientes con una Cr > 5,7 mg/dl inicial o 9,7 mg/dl todos progresaron a la falla crónica a pesar de la terapia agresiva.^{4,5} Dos estudios encontraron que quienes requieren de diálisis en la presentación nunca fueron capaces de prescindir de la diálisis, a pesar del tratamiento agresivo.^{4,5} Los pacientes con una combinación de diálisis en la presentación más 100% de semilunas la biopsia renal nunca se recuperaron.¹ Una encuesta de varios estudios muestran la dependencia de la diálisis al momento del diagnóstico con una media de 55% (rango 12-83%) de los pacientes, un 100% de semilunas en la biopsia renal en el 20,5% (rango 7-50%) los pacientes y una media de Cr inicial de 6,9 mg/dl (rango 4,9-7,2 mg/dl), lo que subraya la importancia del diagnóstico precoz e intervención temprana.^{1,2,3,5,7}

8.2.3: Se sugiere no mantener la terapia inmunosupresora para la GN anti-membrana basal glomerular (1D)

- **Comentario.** En contraste con la mayoría de otras enfermedades renales autoinmunes, la GN anti-MBG no se caracteriza por una recurrencia frecuente; los autoanticuerpos parecen desaparecer de forma espontánea después de 12-18 meses.¹⁰ Sin embargo, recaídas de la glomerulonefritis anti-MBG se han reportado en la literatura, que se manifiestan como enfermedad renal clínica recurrente o hemorragia pulmonar y con frecuencia esto se asocia con la reaparición de Ac anti-MBG circulantes. Se ha estimado que el tiempo hasta la recurrencia es de 4,3 años, con un rango de 1-10 años y que estas pueden ocurrir con una frecuencia de 2-14%.^{9,10,11} El tratamiento estándar con inmunosupresión intensa y plasmaféresis induce generalmente la remisión en estos casos.¹⁰

8.2.4: Se sugiere diferir el trasplante renal después de la GN anti-membrana basal glomerular hasta que los anticuerpos anti-MBG sean indetectables por un mínimo de 6 meses (Sin grado)

Bibliografía.

1. Levy JB, Turner AN, Rees AJ et al. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. Ann Intern Med 2001; 134: 1033–1042.

2. Johnson JP, Moore Jr J, Austin III HA et al. Therapy of anti-glomerular basement membrane antibody disease: analysis of prognostic significance of clinical, pathologic and treatment factors. *Medicine (Baltimore)* 1985; 64: 219–227.
3. Jindal KK. Management of idiopathic crescentic and diffuse proliferative glomerulonephritis: evidence-based recommendations. *Kidney Int Suppl* 1999; 70: S33–S40.
4. Cui Z, Zhao MH, Xin G et al. Characteristics and prognosis of Chinese patients with anti-glomerular basement membrane disease. *Nephron Clin Pract* 2005; 99: c49–c55.
5. Levy JB, Hammad T, Coulthart A et al. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 2004; 66: 1535–1540.
6. Li FK, Tse KC, Lam MF et al. Incidence and outcome of antiglomerular basement membrane disease in Chinese. *Nephrology (Carlton)* 2004; 9:100–104.
7. Lindic J, Vizjak A, Ferluga D et al. Clinical outcome of patients with coexistent antineutrophil cytoplasmic antibodies and antibodies against glomerular basement membrane. *Ther Apher Dial* 2009; 13: 278–281.
8. Segelmark M, Hellmark T, Wieslander J. The prognostic significance in Goodpasture's disease of specificity, titre and affinity of antiglomerular-basement-membrane antibodies. *Nephron Clin Pract* 2003;94: c59–c68.
9. Hirayama K, Yamagata K, Kobayashi M et al. Anti-glomerular basement membrane antibody disease in Japan: part of the nationwide rapidly progressive glomerulonephritis survey in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2008; 12: 339–347.
10. Levy JB, Lachmann RH, Pusey CD. Recurrent Goodpasture's disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 573–578.
11. Hind CR, Bowman C, Winearls CG et al. Recurrence of circulating antiglomerular basement membrane antibody three years after immunosuppressive treatment and plasma exchange. *Clin Nephrol* 1984; 21: 244–246.
12. Klasa RJ, Abboud RT, Ballon HS et al. Goodpasture's syndrome: recurrence after a five-year remission. Case report and review of the literature. *Am J Med* 1988; 84: 751–755.

13. Choy BY, Chan TM, Lai KN. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 2535–2542.
14. Joshi K, Nada R, Minz M et al. Recurrent glomerulopathy in the renal allograft. *Transplant Proc* 2007; 39: 734–736.

CAPÍTULO 9.

Glomerulonefritis post-infecciosa.

9.1: Introducción.

Las Glomerulonefritis vinculadas a infecciones pueden adoptar diferentes presentaciones clínicas y patrones histológicos. La presentación típica de Glomerulonefritis Difusa Aguda (síndrome nefrítico) puede ser autolimitada y no requerir biopsia renal, principalmente en los niños. En los adultos su presentación es más frecuentemente atípica (proteinuria nefrótica, IRA, insuficiencia renal rápidamente progresiva) por lo cual se realizará biopsia renal.

9.2: Se sugiere tratamiento anti-infeccioso específico en¹

- ✓ GN postestreptocóccica, u otros agentes infecciosos
- ✓ GN vinculada a endocarditis infecciosa
- ✓ GN del shunt
- ✓ GN por hepatitis virales y
- ✓ GN por parásitos

9.3: Si la presentación es la habitual, se sugiere tratamiento nefrológico standard de las manifestaciones clínicas (restricción hidrosalina, eventualmente diuréticos y antihipertensivos) (Sin grado)

9.4: En las formas severas que se presentan con oligoanuria persistente y proliferación extracapilar (insuficiencia renal rápidamente progresiva), el diagnóstico y tratamiento será el de esta entidad (Ver capítulo 8).

Bibliografía

1. KDIGO: KDIGO Clinical practice guideline for glomerulonephritis. Kidney Int 2012; Suppl 2: 183.
2. [Stratta P, Musetti C, Barreca A, Mazzucco G.](#) New trends of an old disease: The acute post infectious glomerulonephritis at the beginning of the new millennium. [J Nephrol](#). 2014 Jan 31.
3. Mercado-Valdivia, Camarero-Temiño V, Izquierdo-Ortiz J, Hijazi-Prieto B, Saez-Calero I, Santos-Barajas J, Abaigar-Luquin P. Adulto senil y glomerulonefritis aguda postinfecciosa. Nefrología 2012; 32 (5):689-690.

CAPÍTULO 10.

Profilaxis infecciosa y de efectos secundarios del tratamiento inmunosupresor.

Este capítulo describe las recomendaciones para la profilaxis de las principales y más graves complicaciones asociadas a los fármacos inmunosupresores utilizados en el tratamiento de glomerulopatías.

10.1. Introducción

Los glucocorticoides, las drogas inmunosupresoras y los agentes biológicos son fármacos utilizados eficazmente en el tratamiento de las glomerulopatías, sin embargo, su uso está asociado a una morbi-mortalidad significativa.

10.2. Profilaxis de osteopenia inducida por Glucocorticoides

Recomendaciones iniciales para el paciente que inicia terapia con Glucocorticoides.

10.2.1: Se recomienda realizar Actividad física regular así como abandono tabaquismo (2C)

10.2.2: Apporte de calcio v/o (suplemento más ingesta en la dieta) 1.200-1.500mg/día (1A) *

10.2.3: Suplemento de Vitamina D 1000UI/día v/o (1A)*

* La recomendación para suplemento de calcio y Vitamina D vía oral es para cualquier dosis y cualquier duración de tratamiento, no sólo para aquel tratamiento mayor a 3 meses.

• Comentario

La desmineralización ósea asociada al uso de corticoides se inicia precozmente (3-6 meses) determinando: osteoporosis, fracturas y dolor lo cual agrega morbilidad y eventual discapacidad. La dosis de Prednisona necesaria para favorecer la osteopenia es de 5mg/día, siendo controversial si dosis menores también son deletéreas^{1,2}.

Las recomendaciones actuales se basan en el riesgo clínico global de fractura del paciente y no sólo en la medida T-Score de la densitometría ósea (DMO) como antiguamente³.

Factores que aumentan el riesgo de fracturas:

- índice masa corporal bajo
- historia familiar de fractura de cadera
- tabaquismo

- consumo ≥ 3 bebidas alcohólicas por día
- administración de corticoides intravenosos
- mayor dosis de corticoides vía oral/día
- mayor dosis acumulada de corticoides
- disminución de medición de la densidad mineral ósea central.

10.2.4: Se sugiere realizar evaluación inicial del paciente que comienza tratamiento glucocorticoideo con una duración anticipada >3 meses, independientemente de la dosis (2C):

- Peso basal kg.
- Evaluación riesgo de caídas
- Densitometría ósea basal
- Radiologías basales considerando descartar fracturas vertebrales previo al inicio
- Dosificación de 25-hidroxivitamina D en plasma

10.2.5: Se sugiere realizar evaluación periódica para la monitorización de pacientes que reciben Glucocorticoides por >3 meses (2C)

- Evaluación anual de la densidad mineral ósea
- Dosificación anual de nivel plasmático de 25-hidroxivitamina D para ajuste de dosis de aporte de Vitamina D nutricional
- Control periódico de peso corporal para corrección en caso de ser necesario

10.3. Profilaxis Antibiótica

Aunque las infecciones son una preocupación importante en pacientes tratados con inmunosupresores y/o corticosteroides, los ensayos clínicos sobre profilaxis antibiótica son escasos.

10.3.1: Tuberculosis

Las infecciones son uno de las principales complicaciones del tratamiento inmunosupresor, dentro de las infecciones la tuberculosis (TBC) merece especial consideración, por su gravedad y prevalencia, que en nuestro país está en aumento. En la mayoría de los casos la enfermedad se produce como consecuencia de la reactivación de una infección latente.

10.3.1.1: En todos los pacientes que inician tratamiento con Prednisona $\geq 15\text{mg/día}$ por más de un mes u otra droga inmunosupresora, se recomienda el diagnóstico de infección tuberculosa latente (ITL), idealmente antes del inicio del tratamiento inmunosupresor, con el fin de realizar quimioprofilaxis secundaria y evitar la enfermedad tuberculosa.

10.3.1.1.1: Para el diagnóstico de infección tuberculosa latente se recomienda:

- Realizar prueba tuberculínica con PPD, considerando positiva una reacción $\geq 5\text{mm}$.
- En caso de PPD negativo:
 - Se realizará booster de PPD a los 7-10 días tomando como definitivo el resultado del mismo.
 - Si el PPD booster resulta negativo o no estuviera disponible en el país, se recomienda la cuantificación de la respuesta inmunitaria celular específica contra M. Tuberculosis (Interferón Gamma Reaction Assay: IGRA).
- **Comentario:** Se debe considerar que existe la posibilidad de PPD falso negativo en paciente con enfermedad inmunomediada así como en aquel paciente que haya recibido inmunosupresores⁵.

10.3.1.2: En pacientes con diagnóstico de infección tuberculosa (latente) y que inician tratamiento con Prednisona $>15\text{mg/día}$ por más de un mes ú otra droga inmunosupresora, el plan de quimioprofilaxis antituberculosa recomendado es Isoniacida 300mg/ día por 6 meses.

10.3.1.2.1: Se iniciará la quimioprofilaxis antituberculosa (o tratamiento de la ITL), con Isoniacida 300mg/día por 6 meses *una vez descartada la infección activa* pulmonar o extrapulmonar (enfermedad tuberculosa).

10.3.1.2.2: Si existe lesión pulmonar fibrótica se solicitarán 3 baciloscopias y cultivos para Mycobacterias, requiriendo resultados negativos para iniciar quimioprofilaxis con el objetivo de no tratar TBC activas con monoterapia. Si existen en la radiografía de tórax lesiones compatibles con secuela pulmonar de tuberculosis (sin tratamiento correcto previo), una vez descartada la infección activa (enfermedad tuberculosa) con baciloscopías y cultivo para Micobacterias negativos, se realizará el tratamiento de la ITL *independientemente* del valor de PPD.

10.3.1.3: En todos los pacientes que inician tratamiento con Prednisona $\geq 15\text{mg/día}$ por más de un mes ú otra droga inmunosupresora se derivará a la CHLA en consulta para valoración y eventual profilaxis anti TBC de acuerdo a las presentes recomendaciones.

- **Comentario:** Las recomendaciones de la CHLA establecen profilaxis anti TBC en todo paciente bajo tratamiento corticoideo prolongado sin la restricción de establecer el estatus de ITL.

10.3.2: Profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis Jiroveci* (en inglés, PCP)

La PCP es un problema en aumento en pacientes inmuno comprometidos y con tratamiento inmunosupresor. En estos pacientes se presenta de forma aguda, requiere procedimientos invasivos para el diagnóstico y tiene una alta mortalidad.

La incidencia global de PCP en pacientes con glomerulopatías y tratamiento inmunosupresor es baja, por lo que el uso universal y sistemático de profilaxis antibiótica no se recomienda.

Los pacientes de mayor riesgo son aquellos con tratamiento prolongado y/o con altas dosis de corticoides, en tratamiento con ciclofosfamida, y en las vasculitis ANCA relacionadas (en especial vasculitis con granulomatosis, ANCA anti PR3+).

Hasta el 25% de los pacientes con vasculitis mueren por infecciones durante el primer año. El uso de Ciclofosfamida y corticoides determina el aumento de la susceptibilidad a infecciones, así como la propia enfermedad de base. Hasta el momento, no hay ensayos clínicos controlados que utilicen la susceptibilidad a PCP como end-point primario. Sin embargo, independientemente del efecto directo sobre la infección PCP, en las vasculitis ANCA relacionadas el uso de Trimetroprim Sulfametoxazol disminuye el número de recaídas, y el número de infecciones respiratorias y no respiratorias (2B).

En pacientes tratados con inmunodepresores, son factores de riesgo independiente de PCP la aparición de linfopenia severa, y los pacientes mayores de 50 años. En todos ellos se debe considerar profilaxis primaria para esta infección.

10.3.2.1: No se recomienda el uso sistemático de trimetoprim sulfametoxazol (TMP-SMX) en todos los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor. (2B)

10.3.2.2: Se sugiere el uso de Trimetoprim/Sulfametoxazol (TMP/SMX) como profilaxis de PCP en las siguientes situaciones clínicas:

A) Vasculitis (2B):

1. Vasculitis ANCA relacionadas en fase de tratamiento de inducción para la remisión.

B) Tratamiento con corticoides prolongado (> 1 mes) (Sin grado):

1. Prednisona $\geq 1,2\text{mg/K/día}$ (o dosis de glucocorticoide equivalente).
2. Prednisona $\geq 0,8\text{mg/K/día}$ + otro tratamiento inmunosupresor.

C) Tratamiento inmunosupresor (IS: MMF, azatioprina o ciclofosfamida) (Sin grado):

1. Tratamiento con ciclofosfamida.
2. IS + Prednisona $\geq 0,8\text{mg/K/día}$.

D) Otros criterios (Sin grado):

1. Edad \geq 50 años.
2. Recuento periférico de linfocitos totales \leq 500/ μ l.

10.3.2.3: La dosis recomendada de TMP/SMX es de 160/800mg de forma trisemanal, asociado a ác. folínico 15mg/día trisemanal (Sin grado)

10.3.2.4: Se sugiere continuar con el tratamiento profiláctico mientras dure la fase de inducción. (Sin grado)

- **Comentario:**

A) **Se sugiere mantener la profilaxis durante 6 meses.** La discontinuación temprana puede considerarse de forma individualizada en (Sin grado):

1. Pacientes con descenso del tratamiento con prednisona a \leq 0,4mg/k/día (o dosis equivalente de glucocorticoides) y
2. Suspensión de ciclofosfamida y
3. Linfocitosis totales \geq 500/ μ l de forma sostenida.

B) **En todos los pacientes se debe monitorizar la aparición de linfopenia \leq 500/ μ l,** con el fin de evaluar el inicio de profilaxis por cumplimiento de éste criterio.

- **Comentario:** en pacientes con LES se debe tener en cuenta que presentan mayor incidencia de efectos hematológicos adversos al TMP/SMX.

C) **El inicio de profilaxis puede basarse en los resultados de la monitorización con la cuantificación de Poblaciones Linfocitarias (CD4), cuando ésta está indicada.** Situaciones en que está especialmente indicado el control de cuantificación de poblaciones linfocitarias en sangre periférica son:

- a) tratamiento con rituximab,
- b) luego del primer mes del tratamiento, por los siguientes 3 meses, en aquellos pacientes en tratamiento con prednisona \geq 15mg/día por más de 6 meses y $<$ 600 linfocitos totales/ μ l en sangre periférica.

Frente a niveles de CD4 $<$ 200/ μ l se sugiere inicio de profilaxis.

- **Comentario:** el uso de TMP/SMX brinda protección concomitantemente frente a otras infecciones frecuentes como las causadas por *Staphylococcus aureus*, *Listeria sp*, *Toxoplasma gondii*.

10.3.2.5: Se recomienda el uso de TMP/SMX es de 160/800mg 3 veces por semana durante la fase de inducción del tratamiento de las Vasculitis ANCA relacionadas, y en la etapa de tratamiento de mantenimiento de las Vasculitis ANCA relacionadas PR3+. (2B)

- **Comentario**

El uso de Trimetroprim Sulfametoxazol disminuye el número de recaídas, el número de infecciones respiratorias y no respiratorias.

Como medidas adicionales, se sugiere el screening sistemático y eventualmente el tratamiento del estado de portador naso-faríngeo de *Staphylococcus Aureus* con mupirocina nasal por 7 días. Se debe controlar exudado nasal al mes (**Sin grado**).

En caso de no erradicar el estado de portador nasal con las medidas anteriores, se sugiere el tratamiento prolongado con trimetoprim sulfametoxazol en las dosis recomendadas en 10.2.3 (**Sin grado**).

Luego de los 2 años de tratamiento de la vasculitis, se sugiere la búsqueda sistemática del estado de portador de *Staphylococcus Aureus*. (**Sin grado**).

En vasculitis ANCA PR3+ la quimioprofilaxis se mantiene en forma indefinida dado que ha demostrado asociarse a disminución del número y severidad de las recaídas.

10.4. Vacunas

Los pacientes bajo tratamiento corticoideo y/o inmunosupresor muestran un aumento de la incidencia y severidad de las enfermedades infectocontagiosas. La inmunización activa es una estrategia útil para prevenir muchas de estas enfermedades.

Los pacientes bajo tratamiento inmunosupresor se benefician de la vacunación para la profilaxis de enfermedades transmisibles, al disminuir la incidencia y severidad de algunas infecciones: gripe, enfermedad neumocócica, virus de papiloma humano, entre otras (**2 C**).

Para lograr una mayor eficacia con esta estrategia, se recomienda la vacunación de los pacientes y quienes los rodean, es decir, familiares, contactos cercanos y personal de salud que participa de la asistencia.

El estado de inmunización y la historia de inmunización se deben incorporar en la evaluación inicial del diagnóstico y/o tratamiento de las enfermedades autoinmunes para definir de forma individualizada las necesidades vacunales (**Sin grado**).

Debe tenerse en cuenta:

- A) Se recomienda administrar las vacunas durante las fases estables de la enfermedad y previo al inicio de tratamientos inmunosupresores**, con el fin de mejorar la respuesta inmunológica y disminuir el riesgo de reactivación de la enfermedad de base asociados al estímulo antigénico producido por la vacunación. La mejor oportunidad

para vacunar es antes del trasplante y/o antes del uso de IS o biológicos.

- B) **Se debe evitar el uso de vacunas con microorganismos vivos atenuados (BCG, sarampión, rubéola, varicela, herpes zóster, paperas) en pacientes en tratamiento con Inmunosupresores**, excepto *en circunstancias especiales de muy alto riesgo de adquirir la infección* o en pacientes con bajas dosis de corticoides (prednisona <20mg/día o <14 días) o bajas dosis de otros IS (Metrotexato <0,4mg/k/semana, Azatioprina <1 mg/k/día o 6-mercaptopurina <1,5mg/k/día).
- C) Las necesidades vacunales pueden variar según la enfermedad de base y la terapéutica (corticoides, otros IS y/o terapias biológicas).
- D) **No se recomienda la vacunación en el período de estado de la enfermedad ni en la etapa de inducción del tratamiento** (baja respuesta inmunológica y riesgo de activación de la enfermedad de base) (2D)

A modo de esquema se presentarán las indicaciones agrupadas en vacunas habituales para adultos, vacunas especialmente indicadas y vacunas según situaciones especiales.

10.4.1: Vacunas habituales para adultos:

Tanto la vacuna **dT** (difteria/tétanos) como **dTpa** (difteria/tétanos/tos ferina acelular) son seguras e inmunogénicas en estos pacientes y deben administrarse según recomendaciones generales para la población adulta.

- **Se debe ofrecer vacunación con toxoide tetánico como a la población general (1 B).**
- **En caso de presentar heridas de alto riesgo de infección por Chlostridium Tetanii dentro de los 24 semanas de recibir Rituximab, debe administrarse inmunización pasiva con inmunoglobulina antitetánica (2 B)**

10.4.2: Vacunas especialmente indicadas:

10.4.2.1: Influenza:

Se recomienda la vacunación antigripal inactivada a todos los pacientes de forma anual (1B), salvo en el período de estado de las enfermedades sistémicas (2B).

- **Comentarios**

La vacunación para virus de la influenza es segura e inmunogénica en estos pacientes, si bien puede generar un nivel de anticuerpos protectores menor que en población sana control. La dosis y pauta de vacunación es la misma que la recomendada en la población general (1C).

En caso de uso de Rituximab se recomienda administrar 4 semanas antes de la dosis o 6 meses después, ya que disminuye su respuesta. (2B)

En LES existen estudios que sugieren la inmunogenicidad y seguridad de esta vacuna. No se ha demostrado incremento de la actividad de esta enfermedad luego de la vacunación antigripal.

Sin embargo, se recomienda no administrar vacuna antigripal en el periodo de estado de las enfermedades sistémicas como Lupus y Vasculitis. (2B)

3.2.2 Vacuna Antineumocócica:

El Advisory Committee on Immunization Practices del CDC (ACIP) y la Asociación Panamericana de Infectología, recomiendan vacunar con Vacuna antineumocócica conjugada a los grupos de riesgo de enfermedad neumocócica (1B). El régimen combinado de PCV13 y PPSV23 probablemente es mejor que cualquiera de las vacunas solas.

La vacunación antineumocócica se recomienda para adultos de 19 años o mayores con riesgo de desarrollar infecciones a neumococo: Anesplenia anatómica (congénita o quirúrgica) o funcional (anemia falciforme), adultos > de 65 años, individuos con inmunodepresión: VIH, enfermedades malignas, trasplante de órganos, síndrome nefrótico, inmunodeficiencias primarias de tipo humoral o combinadas, en enfermedades crónicas: pulmonar, cardiovascular, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, diabetes mellitus, cirrosis hepática, colagenopatías. Antecedentes de enfermedad neumocócica invasiva (ENI), fumadores, filtraciones de LCR por malformaciones congénitas, fractura de cráneo o procedimientos neuroquirúrgicos e implantes cocleares.

3.2.2.1 Se recomienda la vacunación antineumocócica a todos los pacientes que reciben tratamiento corticoideo prolongado o inmunosupresor según el siguiente esquema:

A) Sin vacunación previa:

- 1 dosis de vacuna conjugada de 13 serotipos (PCV13).
- Posteriormente vacuna polisacárida de 23 serotipos (PPV23) luego de 8 semanas.

B) Con vacunación PPV23 previa:

- 1 dosis de PCV13 luego de 1 año.

C) Revacunación PPV23:

- 1 dosis PPV23 entre 19-64 años luego de \geq 5 años de 1era dosis.
- 3era dosis a \geq 65años si pasaron al menos 5 años desde dosis anterior de PPV23.

• **Comentarios:**

La efectividad de PPV23 es de menor magnitud que en los controles sanos por lo que se recomienda la asociación de PCV13 en esta población. Si no está disponible PCV13, se debe vacunar con PPV23.

10.4.2.3: Hepatitis B:

La vacunación para hepatitis a virus B se recomienda en pacientes con alto riesgo de progresión a ERC (o ERC establecida) o tratamiento inmunosupresor.

10.4.2.3.1: En éstas poblaciones, previo al inicio de la vacunación deben medirse antígeno de superficie (HBsAg) y anticuerpos anti-core (HBcAc) y de superficie (HBsAc) para vacunar a los pacientes susceptibles y descartar la presencia de enfermedad activa, inmunización natural o estado de portador sano.

10.4.2.3.2: En el inserto de las vacunas AgB Laboratorio Pablo Cassará recomienda 4 dosis de 40 mcg en esta población: 0,1, 2 y 6 meses, y para la vacuna Recombivax de 40 mcg , la ACIP propone un plan de 0, 1 y 6 meses (1C).

10.4.2.3.3: Se recomienda dosificar HBsAc entre el primer y tercer mes posterior a completar las 3 dosis de vacunación, si el título es menor a 10mU/ml se deben administrar 3 dosis suplementarias siguiendo el mismo esquema de administración (1B).

10.4.2.3.4: En pacientes de alto riesgo e inmunodeprimidos, se recomienda dosificar HBsAc anualmente y administrar una dosis refuerzo si los títulos desciden por debajo de 10mU/ml (Sin grado)

- **Comentario**

La incidencia y prevalencia de infección por el VHB en los pacientes con ERC no está establecida. Respecto a la duración de la memoria inmunitaria existen muy pocas evidencias disponibles. En pacientes con ERC avanzada se aconseja realizar controles del título de anticuerpos al menos cada 12 meses, incluso en aquellos enfermos que no hubieran sido vacunados por tener inmunidad natural, y dar una dosis de recuerdo si el título es < de 10 mUI/ml para comprobar memoria inmunológica. No hay dosis ni pautas establecidas en la ERC. Se puede asumir que los pacientes tratados con inmunosupresores integran el grupo de pacientes con alteración de la respuesta inmune y deben ser tratados con la dosis de 40 mcg en el adulto.

La vacunación anti-VHB está incluida en el Certificado Esquema de Vacunación desde 1999. Proporciona una protección a más del 90% de la población sana. Se recomienda aplicarla a todos los adultos en riesgo, no vacunados previamente: ERC, diálisis, personal de salud, hepatopatías, trasplantados, enfermedades autoinmunes que recibirán biológicos, hombre que tienen sexo con hombres y trans, trabajadores sexuales, adictos a drogas intravenosas, policías, bomberos, personas privadas de libertad.

No existe consenso sobre si es necesario confirmar la eficacia de la vacunación en la población general. En personas sanas existe memoria inmunológica capaz de proteger contra la infección por el VHB aunque el título de anticuerpos descienda ≤ 10 mUI/ml. Es por este motivo que no se recomienda en las personas sanas el control de anticuerpos ni las dosis de recuerdo.

Se considera necesario conocer el estatus inmunológico frente al VHB cuando esta información es relevante en la toma de decisiones y en pacientes inmunodeprimidos cuya respuesta a la vacuna es menor. Los enfermos renales están incluidos en las dos categorías, por lo que se aconseja realizar una determinación del nivel de antiHbs 1-2 meses después de la última dosis de vacuna.

10.4.2.4: Vacuna contra el Virus del Papiloma Humano (VPH):

10.4.2.4.1: Se sugiere la vacuna cuadivalente contra VPH en mujeres y hombres de 9 a 26 años en tratamiento inmunosupresor (idealmente previo al inicio del tratamiento) como forma de disminuir la transmisión de virus oncogénicos (**2C**).

- **Comentarios.**

La inmunodepresión aumenta el riesgo de infección persistente por VPH. La vacuna es segura y presenta adecuados niveles de inmunogenicidad previniendo verrugas anogenitales y cáncer anogenital (cervix, vulva, vagina, pene y ano).

La frecuencia de enfermedad tromboembólica venosa (0.2/100.000 dosis de vacuna) podría ser mayor en caso de asociar actividad de anticuerpos antifosfolípido (**2D**)

10.4.3: Vacunas según situaciones especiales

Están contraindicadas vacunas a virus vivos atenuadas como la vacuna contra el sarampión y la varicela en pacientes VIH SIDA con población linfocitaria menor a 200 cel/mm³, pacientes en tratamiento con biológicos o altas dosis de corticoides y transplantados recientes.

10.4.3.1: Hepatitis A:

10.4.3.1.1: La vacunación para virus de Hepatitis A solo está indicada en situación epidemiológica de riesgo y en ausencia de Acs preformados (**2 D**)

- **Comentarios:**

Se define situación epidemiológica de riesgo: pacientes con enfermedad hepática crónica, hepatitis B o C, y hombres que tienen sexo con hombres y pacientes con prácticas sexuales oro-anales.

En pacientes mayores de 40 años se recomienda medir niveles de anticuerpos contra el virus de hepatitis A y si son suficientes no es necesario vacunar. Si no se cuenta con dicho estudio vacunar directamente.

10.4.3.2: Meningococo: indicada como pre exposición en viajes y en adolescentes y personas que viven en dormitorios universitarios o sitios hacinados.

10.4.3.3: Polio inactivada: indicada en pacientes que por trabajo o viajes estén en riesgo y no fueron vacunados en la infancia. Se administrará refuerzo si fueron vacunados y continúan en riesgo de exposición.

- **Comentarios:** la vacunación con polio oral está contraindicada (virus vivo atenuado).

10.4.3.4: Fiebre Amarilla: está contraindicada en pacientes bajo tratamiento con fármacos biológicos. En pacientes estables y con fármacos inmunosupresores no biológicos en bajas dosis (descriptos en punto B de introducción de vacunación) puede administrarse con precaución.

10.4.3.5: BCG.

10.4.3.5.1: No se recomienda la vacunación con BCG en pacientes bajo tratamiento corticoideo o inmunosupresor (2C)

- **Comentarios:** La vacunación con BCG no ha demostrado beneficios en la protección de tuberculosis en ésta población. La vacuna BCG contiene Micobacterias vivas atenuadas que pueden inducir BCG-itíes en pacientes inmunodeprimidos.

10.4.3.6: Viajes:

10.4.3.6.1: Los pacientes que planifican viajar a zonas endémicas, deben recibir vacunación de acuerdo a las reglas generales de profilaxis, con excepción de la administración de agentes vivos atenuados (BCG, Poliomielitis, fiebre tifoidea, fiebre amarilla) (2D)

Se recomienda previo a viajes consulta con especialista en enfermedades infecciosas para definir vacunación.

10.4.4: Recomendaciones para vacunación de convivientes y contactos cercanos:

- **Comentarios:**

El ambiente cercano del paciente que recibe tratamiento inmunosupresor puede ser fuente de diseminación y/o contagio de enfermedades transmisibles. Por éstas razones se recomienda que los familiares y co-habitantes del paciente:

- Deben recibir anualmente la vacuna antigripal.
- De no haber presentado varicela, y no estén incluidos dentro del calendario vacunal obligatorio, deben recibir vacunación. Luego de ésta es aconsejable que no tengan contacto estrecho con el paciente inmunodeprimido en los días posteriores, porque aunque el riesgo es muy bajo, existe riesgo de contagio (virus vivo atenuado).

Bibliografía

1. Weinstein RS. Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med.* 2011;365(1):62–70
2. Tsampalieros A, Gupta P, Denburg MR, Shults J, Zemel BS, Mostoufi-Moab S, et al. Glucocorticoid effects on changes in bone mineral density and cortical structure in childhood nephrotic syndrome. *J Bone Min Res.* 2013;28(3):480–8.
3. American College Rheumatology 2010 Recommendations for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-induced osteoporosis
4. J. Narvaez et al. ¿Es necesaria la profilaxis antituberculosa en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias tratados con glucocorticoides? *Semin Fund Esp Reumatol.* 2010;11(4):128–134
5. Park JH, Seo GY, Lee JS, Kim TH, Yoo DH. Positive conversion of tuberculin skin test and performance of interferon release assay to detect hidden tuberculosis infection during anti-tumor necrosis factor agent trial. *J. Rheumatol.* 2009. 36:2158 –2163.
6. Moosig, F., Holle, J. U. & Gross, W. L. Review Value of anti-infective chemoprophylaxis in primary systemic vasculitis : what is the evidence ? **11**, (2009).
7. Stegeman, C., Tervaert, J. & de Jong, P. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. *American Journal of Ophthalmology* **122**, 606 (1996).
8. Sciascia, S., Cuadrado, M. J. & Karim, M. Y. Best Practice & Research Clinical Rheumatology Management of infection in systemic lupus erythematosus. **27**, 377–389 (2013).
9. Person AK, Pettit AC, Sterling TR. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: an update. *Curr Respir Care Rep.* 2013 December; 2(4): 199–207.
10. González-Martín J, García-García JM, Anibarro L y col. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2010 May;28(5):297.e1–20.
11. Programa Nacional de Control de Tuberculosis CHLA-EP, Capítulo 6:

- quimioprofilaxis. 2008.
12. Lalvani A, Pareek M. Interferon gamma release assays: principles and practice. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2010 Apr;28(4):245–52.
 13. Sowden E, Carmichael AJ. Autoimmune inflammatory disorders, systemic corticosteroids and pneumocystis pneumonia: A strategy for prevention. *BMC Infect Dis*. 2004 Oct 16; 4:42.
 14. Moosig F, Holle JU, Gross WL. Value of anti-infective chemoprophylaxis in primary systemic vasculitis: what is the evidence? *Arthritis Res Ther*. 2009, 11(5):253.
 15. Gupta D, Zachariah A, Roppelt H et al. Prophylactic antibiotic usage for Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus on cyclophosphamide: a survey of US rheumatologists and the review of literature . *J Clin Rheumatol*. 2008 Oct;14(5):267–72.
 16. Yoshida M. Strategy of Infection Control in Immunosuppressive Therapy for ANCA-Associated Vasculitis. *Ann Vasc Dis*. 2013;6(1):9–15.
 17. Palou E, Rodríguez Taveras C, Pérez Sartori G y col. Inmunización de los adultos inmunocomprometidos. En: Istúriz RE, Celi AP, Pérez Sartori G, Savio Larriera E. Vacunaciones de los adultos. Manual Práctico. Asociación Panamericana de Infectología. 2013. p.155-77.
 18. Van Assen S, Agmon-Levin A, Elkayam O y col. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. ;70:414–422. (2-11)doi:10.1136/ard.2010.137216.