

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**ESCUELA DE POSGRADO**



**EFICACIA DE LA TERAPIA DE INDUCCIÓN EN NEFRITIS LÚPICA**

Presentado Por:

Dra. Mirian Liliana Pérez Beltrán

Dr. Rafael Antonio Pineda Ayala

Para Optar al Título de:

**ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

Asesor:

Dr. Luis Antonio Trujillo

Ciudad Universitaria “Dr. Fabio Castillo Figueroa”, El Salvador, agosto 2021

**Universidad de El Salvador**

**Autoridades período 2019 – 2023**

Rector

Mc. Roger Armando Arias Alvarado

Vicerrector Académico

PhD. Raúl Ernesto Azcúnaga López

Vicerrector administrativo

Ing. Juan Rosa Quintanilla.

**Autoridades de la Facultad de Medicina**

Decana

Msc. Josefina Sibrián Rodríguez

Vicedecano

Dr. Saúl Díaz Peña

**Escuela de Posgrado**

Dr. Edwar Alexander Herrera Rodríguez.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecido con Dios que nos dio la oportunidad de concretar nuestro sueño, a nuestras familias que fueron el pilar que nos mantuvo siempre en pie de lucha, y a nuestros maestros por el apoyo y contribuir a nuestra formación.

Rafael Pineda y Liliana Pérez

## Tabla de contenido

<b>ESTRATEGIA DE BUSQUEDA</b> .....	vi
<b>Criterios de inclusión:</b> .....	vi
<b>Fuentes de información y estrategia de búsqueda:</b> .....	vi
<b>INTRODUCCION</b> .....	vii
<b>OBJETIVOS</b> .....	viii
<b>GENERAL</b> .....	viii
<b>ESPECIFICOS</b> .....	viii
<b>GLOSARIO DE TÉRMINOS Y ABREVIATURAS</b> .....	ix
<b>DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA</b> .....	1
<b>DELIMITACIÓN Y DEFINICIÓN DEL PROBLEMA</b> .....	1
<b>EPIDEMIOLOGÍA</b> .....	2
<b>FISIOPATOLOGÍA</b> .....	3
<b>Anticuerpos nefropáticos en NL</b> .....	4
<b>CUADRO CLÍNICO</b> .....	4
<b>DIAGNÓSTICO</b> .....	5
<b>TRATAMIENTO</b> .....	7
<b>Terapia de inducción.</b> .....	7
<b>Alternativas de terapia de inducción.</b> .....	8
<b>DESCRIPCIÓN DE LAS INTERVENCIONES</b> .....	17
<b>DEFINICIÓN DE ROLES POR NIVEL DE ATENCIÓN</b> .....	21
<b>FUENTE DE INFORMACIÓN</b> .....	24
<b>ANEXOS</b> .....	29
<b>FLUJOGRAMA DE INTERVENCIONES 1</b> .....	29
<b>FLUJOGRAMA DE INTERVENCIONES 2</b> .....	30
<b>FLUJOGRAMA DE INTERVENCIONES 3</b> .....	31
<b>TABLAS</b> .....	32

## ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

### Criterios de inclusión:

- Diseño: Revisiones sistemáticas, revisiones, ensayos clínicos, metaanálisis, ensayos controlados aleatorizados publicados en el periodo de 2000-2021.
- Participantes: Pacientes con diagnóstico de nefritis lúpica, que recibieron tratamiento con corticosteroides, inmunosupresores y medicamentos biológicos.
- Intervenciones: Eficacia terapéutica de las diferentes familias de fármacos utilizados en la fase de inducción del tratamiento de nefritis lúpica.
- Idioma: Artículos en idioma inglés y español.

### Fuentes de información y estrategia de búsqueda:

Esta revisión se realizó siguiendo los elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y revisiones. Los trabajos de investigación se buscaron sistemáticamente en PubMed / Medline, la última búsqueda se realizó el 30 de abril del 2021. Los términos de búsqueda se desarrollaron en línea con el tesoro Medical Subject Headings (MeSH) utilizando una combinación de las grandes ideas (o "términos clave") que se derivaron de la pregunta de investigación.

Los dominios de los términos de búsqueda fueron: LUPUS NEPHRITIS, INDUCTION TO TREATMENT. Se seleccionaron únicamente las publicaciones el periodo de 2000-2021. Se seleccionaron: revisiones sistemáticas, revisiones, ensayos clínicos, metaanálisis, ensayos controlados. Se obtuvieron 279 resultado.

## INTRODUCCION

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad sistémica de etiología desconocida con evolución y pronóstico variables. La nefritis lúpica (NL) es una de las manifestaciones patológicas importantes del LES con una influencia considerable en los resultados del paciente.

La NL representa el 2% de todas las enfermedades renales en etapa termina en los Estados Unidos. Conduce a una muerte prematura y la supervivencia global es del 88% a los 10 años.

Se han realizado múltiples ensayos controlados aleatorios (ECA) en todo el mundo que han agregado evidencia al arsenal terapéutico con mejores resultados para el paciente y menor toxicidad del fármaco.

Los fármacos inmunosupresores, como el micofenolato de mofetilo (MMF), la ciclofosfamida (CF), la azatioprina (AZA), etc., mejoran los resultados de la NL y se utilizan con frecuencia con corticosteroides (CS). Debido a su eficacia en la NL, los fármacos inmunosupresores también reducen la dosis acumulada de CS y los efectos secundarios asociados. Se diferencian entre sí en cuanto a seguridad durante el embarazo, vía de administración, frecuencia de dosificación y costo.

## OBJETIVOS

### GENERAL

- Conocer la eficacia de los fármacos utilizados en la terapia de inducción en nefritis lúpica.

### ESPECIFICOS

- Conocer la eficacia terapéutica de los corticosteroides solos y combinados en la terapia de inducción de pacientes con nefritis lúpica.
- Describir el uso de fármacos biológicos como fármacos utilizados en la terapia de inducción en nefritis lúpica.
- Determinar la eficacia en la terapia de inducción en nefritis lúpica de los principales citotóxicos.

## GLOSARIO DE TÉRMINOS Y ABREVIATURAS

- ACR: America College of Rheumatology (en inglés)
- ALMS: Aspreva Lupus Management Study
- ANA: Anticuerpos antinucleares
- AZA: Azatriopina.
- CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology (en inglés)
- CG: Cockcroft-Gault.
- CS: Corticoesteroides.
- CF: Ciclofosfamida.
- CFIV: Ciclofosfamida Intravenosa
- DM: Diabetes Mellitus
- EGO: Examen General de Orina
- ELNT: Euro Lupus Nephritis Trial
- EULAR: Liga Europea contra el Reumatismo.
- ERC: Enfermedad Renal Crónica
- ERC-T: Enfermedad Renal Crónica Terminal
- ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado
- GC: Glucocorticoides.
- HTA: Hipertensión Arterial
- ICN: Inhibidores de la Calcineurina
- ISN: Sociedad Internacional de nefrología
- IV: Intravenosa
- LES: Lupus Eritematoso Sistémico
- MMF: Micofenolato de Mofetilo
- NIH: National Institutes of Health
- NL: Nefritis Lúpica
- PA: Presión Arterial
- SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics
- TAC: Tacrolimus

- TFG-E: Tasa de Filtrado Glomerular Estimada
- RPS: Sociedad de Patología Renal

## DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

### DELIMITACIÓN Y DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Un tercio de todos los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) inicialmente presentan nefritis y entre el 50 y el 60% desarrollan nefritis durante los primeros 10 años. La nefritis lúpica (NL) representa el 2% de todas las enfermedades renales en etapa terminal en los Estados Unidos.<sup>1</sup>

El lupus eritematoso sistémico (LES) es un trastorno autoinmunitario debilitante crónico que involucra múltiples sistemas de órganos, ya sea de forma simultánea o secuencial con un curso recurrente y remitente. La palabra lupus es un término latino que significa lobo. El 'lupus' se ha utilizado desde la Edad Media por los romanos para describir las lesiones ulcerativas de la piel en pacientes con lupus, que se asemejan a las causadas por la mordedura de un lobo.<sup>2</sup>

La nefritis lúpica (NL) es una de las complicaciones comunes en pacientes con LES e influye en el resultado general de estos pacientes. Aproximadamente dos tercios de los pacientes con LES tienen enfermedad renal en algún momento, que es una de las principales causas de mortalidad en estos pacientes. Las manifestaciones de NL varían desde anomalías urinarias asintomáticas hasta glomerulonefritis en media luna rápidamente progresiva y enfermedad renal en etapa terminal (ERCT).<sup>2</sup>

La ciclofosfamida (CF) intravenosa (IV) en dosis bajas como agente de inducción seguida de azatioprina (AZA) como terapia de mantenimiento, especialmente en la NL menos grave, es el resultado de estudios realizados en Europa e India. Los resultados iguales con micofenolato y CF incluso en NL grave han ampliado la elección del médico en el tratamiento de pacientes con NL grave.<sup>2</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

El LES es una enfermedad inflamatoria crónica que puede afectar a cualquier órgano, pero muy a menudo lesiona el riñón. El LES es más frecuente en mujeres que en hombres en todos los grupos de edad y poblaciones; la relación de mujeres a hombres es mayor en edad reproductiva, que oscila entre 8: 1 y 15: 1, y es más bajo en niños prepúberes en alrededor de 4: 3. La prevalencia del LES y las posibilidades de desarrollar nefritis lúpica (NL) varían considerablemente entre las diferentes regiones del mundo y las diferentes razas y etnias.<sup>3</sup>

En los Estados Unidos, la frecuencia más alta de NL en las poblaciones negras persiste después del ajuste por factores socioeconómicos. Además, los pacientes negros e hispanos con LES desarrollan NL antes y tienen peores resultados que los pacientes blancos con LES, incluida la muerte y la ERCT. Esto podría explicar por qué las personas negras representan casi la mitad de las personas con ERCT debido a LN. El curso más agresivo de la enfermedad en las personas de raza negra podría ser el resultado de una mayor incidencia de NL proliferativa difusa o la presencia de características de mayor riesgo dentro de la misma clase histológica de NL en comparación con las personas de raza blanca. Esas diferencias pueden deberse a una predisposición genética, ya que algunos genotipos y autoanticuerpos de “alto riesgo” son más frecuentes en pacientes de raza negra.<sup>3</sup>

El gen APOL1, que se ha implicado en el desarrollo de ERCT en pacientes de raza negra, también se ha asociado con la progresión y el desarrollo de ERCT en la población NL. En los pacientes con NL con dos alelos de riesgo para APOL1, la razón de posibilidades (OR) para la ERT fue de 2,72 (intervalo de confianza del 95% [IC del 95%], 1,76 a 4,19;  $P < 6,2$ ). Un subtipo HLA-DR2 (HLA-DRB181503), característico de las poblaciones negras, se relacionó con un empeoramiento de la proteinuria. Los individuos de raza negra también son más propensos a tener anticuerpos anti-Ro, anti-Sm y anti-RNP positivos, que tienen una alta asociación con NL.<sup>3</sup>

La NL es un factor de riesgo importante de morbilidad y mortalidad en el LES y el 10% de los pacientes con NL desarrollarán ERCT. El riesgo de ERCT es mayor en ciertos subconjuntos de NL. Por ejemplo, en la clase 4 de LN, el riesgo puede llegar al 44% durante 15 años. Los pacientes con NL también tienen una tasa de mortalidad estandarizada más alta

(6–6,8 versus 2,4) y mueren antes que los pacientes con LES sin NL. Es importante destacar que la supervivencia a 10 años mejora del 46% al 95% si se puede lograr la remisión de la enfermedad.<sup>3</sup>

## FISIOPATOLOGÍA

La patogenia del LES y la NL es el resultado de la interacción de múltiples factores, en particular factores genéticos, epigenéticos y ambientales. Se caracteriza por la pérdida de la auto tolerancia que conduce a la activación de anticuerpos policlonales que clásicamente se manifiesta como ANA positivo y patrón de casa completa en la inmunofluorescencia en la muestra de biopsia renal.<sup>3</sup>

En la etapa inicial de la enfermedad, el sistema inmunológico innato activa las células T y los activadores de las células B, lo que lleva a la activación de la respuesta inmunitaria adaptativa. Las células T, incluidas las células T auxiliares de tipo 1 ( $T_H 1$ ) y las  $T_H 17$ , impulsan la activación sistémica e intrarrenal de las células B. Las células B después de la activación por las células T o el sistema inmunológico innato generan varios autoanticuerpos y citocinas. Algunos genes violan la tolerancia inmune y producen autoanticuerpos como el anti-dsDNA, que podría actuar junto con genes que aumentan la señalización inmune innata para generar leucocitos efectores y la liberación de mediadores inflamatorios y otros autoanticuerpos que juntos inician el ataque renal.<sup>3</sup>

Los genes implicados en la génesis de NL incluyen tirosina quinasa linfocitaria B (BLK), relacionado con antígeno leucocitario humano-antígeno D (*HLA-DR*), transductor de señal y activador de la transcripción 4 (*STAT4*) y receptor tipo toll 9 (*TLR9*).<sup>3</sup>

La activación inespecífica de las células B autorreactivas explica la respuesta de autoanticuerpos policlonales que conduce al diagnóstico distintivo de NL. Los inmunocomplejos se depositan en el mesangio o en los espacios subendotelial y subepitelial o en los capilares peritubulares, según la calidad de los autoanticuerpos, la duración y la gravedad del NL.

Esto implica que la formación de inmunocomplejos en el mesangio causa lesiones de clase I y II, formación de inmunocomplejos subendoteliales en lesiones de clase III y IV, e

inmunocomplejos subepiteliales en lesiones de clase V, así como las formas superpuestas III / IV y IV / V.<sup>4</sup>

### **Anticuerpos nefropáticos en NL**

El LES se caracteriza por el desarrollo de autoanticuerpos contra material nuclear y no nuclear, que se unen a sus dianas en el espacio extracelular y forman inmunocomplejas in situ o en la circulación. Algunos de estos anticuerpos están estrechamente asociados con diferentes clases histológicas de NL.<sup>5</sup>

Los anticuerpos antifosfolípidos pueden desencadenar microangiopatía trombótica renal (es decir, lesión endotelial local y trombosis). La NL creciente (la presencia de lesiones hiperplásicas en forma de media luna de células epiteliales parietales en proliferación de la cápsula de Bowman en más del 50% de los glomérulos) a veces se relaciona con la presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, que se sabe que impulsan la formación de trampas extracelulares de neutrófilos y el daño microvascular dentro de los capilares glomerulares, promoviendo así la pérdida de suero y la hiperplasia de las células epiteliales parietales.<sup>5</sup>

### **CUADRO CLÍNICO.**

En pacientes no seleccionados con LES, ~ 25-50% tienen signos o síntomas de enfermedad renal al inicio del LES, y hasta un 60% de los pacientes adultos con LES desarrollan estos signos o síntomas renales durante el curso de la enfermedad. La mayoría de los estudios de cohortes informan una tendencia hacia una mayor prevalencia de NL en pacientes masculinos que en pacientes femeninas con LES (27-75% versus 16-52%, respectivamente); la proporción hombre-mujer de prevalencia de NL en pacientes con LES varía de 1,1: 1 a 1,7: 1 y no varía con la etnia.

La justificación para clasificar NL en diferentes clases se basa en diferencias en el pronóstico. Mientras que la NL de clase VI esencialmente representa atrofia renal en la ERC, los pacientes con NL de clase III, IV o V, pero no de clase I o II, tienen un riesgo inmediato de progresión de la ERC. Por el contrario, la NL de clase III y la NL de clase IV implican una pérdida de nefrona irreversible que reduce la vida útil del riñón.<sup>5</sup>

La presentación clínica y los hallazgos de laboratorio para NL pueden diferir, desde NL "silencioso" (resultados de análisis de orina normales, función renal normal y ausencia de proteinuria en pacientes asintomáticos) hasta proteinuria grave y síndrome nefrótico (más de 3,5 g de proteína por día) o aguda. síndrome nefrótico, que puede provocar insuficiencia renal aguda. Sin embargo, los pacientes suelen presentar proteinuria leve y / o hematuria y, en algunos casos, leucocituria. El sedimento urinario suele estar "activo"; es decir, acantocituria y cilindros de eritrocitos. En ocasiones, los pacientes pueden presentar ERC avanzada o hipertensión como manifestación inicial de NL.<sup>5</sup>

## DIAGNÓSTICO

De acuerdo con los criterios de clasificación de LES del American College of Rheumatology (ACR) de 1982, la afectación renal se define como proteinuria persistente (más de 0,5 g de proteína por día o 3+ en la tira reactiva) o la presencia de cilindros celulares (ya sea de glóbulos rojos, hemoglobina, granular, tubular o mixto) en el sedimento urinario. En los criterios de clasificación de Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) de 2012, la afectación renal se define como una relación proteína / creatinina en orina o una excreción de proteína en orina de 24 h correspondiente a 0,5 g al día o la presencia de cilindros de glóbulos rojos en el sedimento urinario. La importancia de la biopsia de riñón en el diagnóstico de NL se destaca en los criterios de clasificación de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) / ACR de 2019 para LES; Es importante destacar que los títulos positivos de anticuerpos antinucleares y NL proliferativos comprobados por biopsia (clasificación III o IV de la Sociedad Internacional de Nefrología / Sociedad de Patología Renal (ISN / RPS) de 2003) son suficientes para clasificar el LES en estos nuevos criterios.

La excreción urinaria de proteínas en una recolección de orina de 12 o 24 horas proporciona la mejor estimación de la proteinuria, aunque los resultados pueden diferir en períodos cortos, lo que generalmente se atribuye a errores de recolección o actividad física. Por razones prácticas, la relación proteína-creatinina en orina en muestras de orina tempranas de la mañana o al azar durante el día ha reemplazado la excreción de proteínas urinarias en las recolecciones de orina de 24 h en muchos centros, aunque este enfoque no ha sido cuidadosamente validado.<sup>5</sup>

La biopsia renal es actualmente el estándar de oro para definir la patología subyacente al fenotipo clínico observado (como proteinuria y / o alteraciones del sedimento urinario), confirmar el diagnóstico de NL y caracterizar el subtipo de NL en base a patrones histológicos. Es importante destacar que los estudios han destacado que una biopsia de riñón puede detectar NL silencioso.

Los hallazgos histológicos en las muestras de biopsia renal determinan el grado de actividad inflamatoria y la extensión del daño tisular irreversible y, por lo tanto, brindan información y orientación útiles durante la toma de decisiones sobre el manejo terapéutico. Es importante destacar que la histología renal puede ayudar a excluir (o identificar) afecciones distintas de la LN que también pueden afectar los riñones en pacientes con LES y simular clínicamente la LN, tales como nefropatía por IgA, nefropatía diabética, nefropatía asociada a anticuerpos antifosfolípidos, nefrosclerosis hipertensiva y enfermedad de la membrana basal delgada.<sup>5</sup>

Se recomienda la biopsia renal en casos de proteinuria persistente con excreción de proteínas superior a 0,5 g al día, especialmente cuando se acompaña de hematuria y / o cilindros celulares en el sedimento urinario, pero también podría considerarse en casos de hematuria aislada persistente o piuria tras exclusión de otras causas (por ejemplo, infecciones) o ERC inexplicable a pesar de los hallazgos normales en el sedimento urinario.<sup>5</sup>

Los pacientes con proteinuria persistente, como una excreción de proteínas de más de 0,7-0,8 g al día 1 año después del inicio del tratamiento, o deterioro de la función renal a pesar del tratamiento adecuado (NL refractario) deben ser evaluados para otras posibles causas, incluyendo posibles efectos secundarios nefrotóxicos de medicamentos, como inhibidores de la calcineurina (ICN) y antiinflamatorios no esteroideos, además trombosis de las venas renales, infecciones, hipertensión mal controlada y no adherencia al tratamiento. Una segunda biopsia renal después del tratamiento debe ser considerado en pacientes con marcadores serológicos persistentemente activa a pesar de la respuesta clínica adecuada, ya que proporciona información importante que no se puede obtener de la evaluación clínica y de laboratorio, incluidas las posibles transformaciones en la clase histológica de NL; el alcance de la actividad residual de la enfermedad de NL y de los cambios crónicos

irreversibles que representan daño tisular; y el estado de la lesión renal desde el inicio del tratamiento inmunosupresor. Se debate el momento adecuado para la biopsia repetida; En algunos estudios, se realizaron biopsias repetidas tan pronto como 6 a 8 meses después de la biopsia inicial, que, sin embargo, se ha considerado demasiado pronto para reflejar adecuadamente el efecto del tratamiento a nivel de tejido. Por el contrario, los tiempos tardíos (por ejemplo, 2 años o más desde la línea de base) también pueden considerarse inadecuados, ya que la actividad residual y persistente debe capturarse y abordarse lo antes posible para evitar la progresión del daño orgánico. El logro de la remisión clínica no refleja necesariamente una mejoría en el tejido renal.<sup>5</sup>

## TRATAMIENTO

El objetivo principal del tratamiento de la NL es prevenir la ERC y la ERCT.

### Terapia de inducción.

El objetivo de la terapia de inducción es lograr una remisión rápida de la enfermedad inflamatoria aguda, lo que requiere un diagnóstico rápido y el inicio temprano de la terapia inmunosupresora, ya que el retraso en el diagnóstico y el tratamiento se asocia con una baja supervivencia del paciente y del riñón. La terapia de inducción comprende típicamente glucocorticoides combinados con ciclofosfamida o MMF como agentes de primera línea.<sup>5</sup>

Esta fase de inducción del tratamiento suele durar de tres a seis meses y va seguida de una fase de mantenimiento prolongada, pero menos intensa, que a menudo dura años. No está claro cuándo se puede retirar la terapia de mantenimiento. Una biopsia renal repetida que muestre remisión histológica durante el mantenimiento en pacientes que han logrado una remisión clínica completa o que tienen proteinuria estable pero persistente, puede ayudar a tomar la decisión de suspender el tratamiento.<sup>6</sup>

Todos los regímenes de tratamiento actuales ampliamente aceptados para la NL incorporan corticosteroides en dosis altas para el control rápido de la inflamación y MMF o ciclofosfamida para controlar la inflamación y la autoinmunidad. Todos los pacientes (a menos que estén contraindicados) deben ser tratados con un antipalúdico dada la evidencia

de que la falta de uso de antipalúdicos puede estar asociada con un aumento en los fracasos del tratamiento de NL. La ciclofosfamida se puede administrar por vía oral o intravenosa, y si se administra por vía intravenosa, ya sea en dosis estándar (denominada régimen de los NIH) o en dosis baja (denominada régimen de dosis baja o EuroLupus). Se administra inmunosupresión de alta intensidad durante los primeros 3 a 6 meses y luego se reemplaza por MMF (o una dosis más baja de MMF si se utilizó para la inducción) o azatioprina para mantener la supresión de la autoinmunidad y la inflamación y, por lo tanto, prevenir el brote.<sup>6</sup>

Una revisión sistemática realizado a partir de población africana aportó que la terapia de inducción en pacientes con NL con glucocorticoides y ciclofosfamida sigue siendo el estándar de tratamiento para adultos.<sup>8</sup>

Alternativas de terapia de inducción.

Los corticosteroides combinados con ciclofosfamida (CYC) o micofenolato de mofetilo (MMF) son los regímenes actuales de tratamiento de inducción estándar para la NL activa grave, y los corticosteroides en dosis bajas más azatioprina (AZA) o MMF son dos regímenes de mantenimiento que se utilizan habitualmente la enfermedad en remisión.<sup>7</sup>

La dosis óptima y la vía de administración de corticosteroides en LN siguen siendo controvertidas. Existe un consenso general de que la exposición a corticosteroides es una de las principales causas de daño y morbilidad en pacientes con NL. Los corticosteroides en pulso muestran una supresión más potente de la expresión de citocinas proinflamatorias circulantes y renales a través de sus efectos no genómicos en comparación con los corticosteroides orales.<sup>7</sup>

Los datos del estudio MyLupus sugirió que después de un curso de metilprednisolona IV, de dosis estándar o de dosis reducida corticosteroides combinados con micofenolato sódico con recubrimiento entérico se asocia con tasas de respuesta al tratamiento similares. Los datos retrospectivos sobre un régimen que incluía CF y pulsos IV repetidos de metilprednisolona a 125 mg y prednisona a dosis reducida ( $\leq 30$  mg / d) mostraron una tasa de respuesta más favorable y toxicidades reducidas en comparación con CF y corticosteroides en dosis estándar (0,7 a 1 mg / día). kg por día).<sup>7</sup>

Los ensayos clínicos controlados han establecido al MMF como una opción para el tratamiento de inducción de NL y el mantenimiento de la respuesta renal después de la inducción. La especificidad relativa por los linfocitos activados, así como las acciones antiproliferativas y antifibróticas, pueden ser responsables de algunos de los efectos beneficiosos del MMF en la NL. Tacrolimus es un inhibidor de la calcineurina y un potente inhibidor de la proliferación de células T humanas.<sup>8</sup>

Varios estudios recientes han confirmado que los inhibidores de la calcineurina tienen un efecto protector sobre los podocitos glomerulares independientemente de los efectos inmunosupresores. Estos hallazgos pueden explicar el mecanismo subyacente del efecto antiproteinúrico de tacrolimus, que se ha observado en el tratamiento de enfermedades glomerulares, especialmente lesiones membranosas. Estudios previos también han demostrado que tacrolimus es eficaz, bien tolerado y seguro para la terapia de inducción y mantenimiento de la NL.<sup>8</sup>

#### **Justificación de la terapia combinada.**

Se sabe que el MMF es un agente antiproliferativo selectivo de linfocitos e inhibe de forma reversible la vía de novo de la síntesis de purinas en la proliferación de linfocitos B y T. El estudio de manejo del lupus de Aspreva estableció firmemente el uso de MMF como un tratamiento inicial alternativo para la NL.

Los corticosteroides combinados con MMF son uno de los regímenes de tratamiento de inducción estándar actuales para la NL activa grave.

Los ICN bloquean la activación de las células T al suprimir la calcineurina fosfatasa dependiente de calcio y calcimodulina. Son opciones terapéuticas atractivas para NL. Sus efectos se atribuyen tanto a su eficacia inmunosupresora como a la acción de estos agentes sobre la biología de los podocitos, lo que conduce a una supresión de la proteinuria más rápida y una mayor tasa de respuesta completa.

El tacrolimus (TAC) es un potente INC que se utiliza para la prevención del rechazo en los receptores de trasplantes de órganos.

Los resultados de un ensayo clínico aleatorizado, que comparó TAC con ciclofosfamida intravenosa (CFIV) en NL proliferativa activa, mostraron una eficacia comparable de TAC (las tasas de respuesta completa fueron 52,4% en el grupo TAC y 38,5% en el grupo CFIV)

La terapia combinada que consiste en múltiples medicamentos tiene como objetivo incorporar medicamentos con acciones complementarias a dosis reducidas para lograr efectos terapéuticos aditivos o sinérgicos mientras se minimiza la toxicidad.<sup>3</sup>

Para evaluar más a fondo la eficacia y la seguridad de la terapia combinada, se llevó a cabo en China un ensayo controlado prospectivo, multicéntrico y aleatorizado. Un total de 368 pacientes con NL comprobada por biopsia con lesiones de clase III, IV, V, III + V y IV + V fueron asignados al azar al régimen de combinación o al grupo IVCY. Ambos grupos recibieron terapia de pulsos de metilprednisolona IV (0,5 g / d) durante 3 días, seguida de prednisona oral. El grupo de combinación recibió TAC (2 mg dos veces al día) y MMF (0,5 g dos veces al día), mientras que el grupo CFIV recibió una dosis inicial de 0,75 (ajustada a 0,5 a 1,0) g / m<sup>2</sup> de superficie corporal cada 4 semanas. Después de 6 meses de terapia, significativamente más pacientes en el grupo de combinación que en el grupo CFIV lograron la remisión completa (45,9% frente a 25,6%, P < 0,001). La probabilidad acumulada de remisión completa también fue mayor en el grupo de combinación que en el grupo CFIV (45,8% frente a 26,8%, P < 0,001). La incidencia de respuesta general fue significativamente mayor en el grupo de combinación en comparación con el grupo CFIV (83,5% frente a 63,0%, P < 0,001). Cabe destacar que la terapia combinada se asocia con una reducción de la proteinuria más rápida y, por lo tanto, una mayor tasa de respuesta temprana.<sup>3</sup>

Otras alternativas descritas en ECAs describen la eficacia de los inhibidores de la calcineurina, ciclosporina y tacrolimus en la terapia de inducción para la nefritis lúpica es comparable a la de la ciclofosfamida endovenosa y micofenolato, y son mucho más seguros que la ciclofosfamida endovenosa. El tratamiento con ICN durante el período de mantenimiento también fue tan eficaz como el tratamiento con AZA, con un riesgo mucho menor de efectos adversos.<sup>12</sup>

La ciclofosfamida (oral o intravenosa) se ha utilizado para la inducción de NL desde el estudio original de los NIH realizado en la década de 1980. En este estudio, la adición de ciclofosfamida intravenosa al tratamiento con corticosteroides mejoró los resultados renales y redujo el riesgo de insuficiencia renal más allá de los corticosteroides solos después de varios años de seguimiento. La ciclofosfamida se asocia con una toxicidad significativa, lo que aumenta específicamente el riesgo de insuficiencia ovárica prematura y malignidad futura. Esto ha llevado a esfuerzos para reducir la exposición a ciclofosfamida y encontrar regímenes de inducción alternativos con un mejor perfil de seguridad.

ELNT comparó el régimen de dosis estándar (NIH) de ciclofosfamida (0,5-1 g / m<sup>2</sup> pulsos mensuales durante 6 meses, exposición a la dosis total de 9-12 g) con un régimen de ciclofosfamida intravenosa de dosis baja de 500 mg cada 2 semanas durante 6 dosis (exposición total a la dosis de 3 g). Los resultados se midieron al año con un seguimiento de 10 años. Los 2 regímenes fueron igualmente efectivos para la inducción de la remisión a corto plazo (54% de remisión para dosis bajas frente al 46% para ciclofosfamida en dosis alta al año) y la preservación renal a largo plazo.<sup>9</sup>

El Aspreva Lupus Management Study (ALMS) fue un estudio prospectivo multiétnico de 370 pacientes que comparó MMF (3 g / d) con el régimen NIH de ciclofosfamida para la inducción de LN y demostró la misma eficacia a los 6 meses y después de 3,5 años.<sup>25</sup>

Si se toman todos estos ensayos en conjunto, la ciclofosfamida en dosis bajas o el MMF pueden considerarse opciones aceptables como terapia de inducción de primera línea para la NL proliferativa. Una comparación directa de ciclofosfamida en dosis bajas con MMF en una cohorte de NL del sur de Asia encontró tasas similares de respuesta renal a los 6 meses.

Una serie de reportes de caso describe además el uso de belimumab junto a dosis bajas de MMF para inducción al tratamiento y logro temprano de una respuesta renal completa en casos de NL.<sup>11</sup>

Otro ensayo aleatorizado mostró superioridad del uso de Rituximab + Ciclofosfamida, frente a ciclofosfamida sola, o en combinación con micofenolato. También se describe que puede haber variaciones de la respuesta renal según grupos étnicos y raciales.<sup>13</sup>

Una revisión sistemática de Cochrane en 2018 evaluó la diferencia y evaluó los beneficios y daños de la terapia inmunosupresora en pacientes con nefritis lúpica comprobada con biopsia, incluyó un total de 5175 participantes, evaluando terapia de inducción y observaron que el MMF combinado con tacrolimus puede haber aumentado la remisión completa de la enfermedad (RR 2,38; IC del 95%: 1,07 a 5,30; 336 más (17 a 1048 más) por 1000 personas (evidencia de certeza baja) en comparación con ciclofosfamida intravenosa; sin embargo, los efectos sobre la alopecia, la diarrea, la insuficiencia ovárica y la infección grave siguen siendo inciertas. En comparación con el estándar de atención, los efectos de los productos biológicos en la mayoría de los resultados fueron inciertos debido a la certeza de la evidencia de baja a muy baja.<sup>15</sup>

En 2017, un metaanálisis de 53 estudios con 4222 participantes, en comparación con la ciclofosfamida intravenosa, los tratamientos más efectivos para inducir la remisión en las pruebas de calidad moderada a alta fueron el tratamiento combinado de MMF e inhibidores de la calcineurina, inhibidores de la calcineurina y MMF (los OR fueron 2,69 [IC del 95%, 1,74-4,16], 1,86 [95%]. % CI, 1.05-3.30] y 1.54 [95% CI, 1.04-2.30], respectivamente).<sup>16</sup>

El MMF fue significativamente menos probable que la ciclofosfamida intravenosa de causar alopecia (OR, 0,21; IC del 95%, 0,12-0,36), y el MMF combinado con la terapia con un inhibidor de la calcineurina tuvo menos probabilidades de causar insuficiencia ovárica (OR, 0,25; IC del 95%, 0,07-0,93).<sup>16</sup>

En 2020, se publicó otro metaanálisis, participaron 1989 pacientes, mostró que los resultados revelaron que el MMF fue superior al CF en el aumento del nivel de complemento sérico C3 [DME = 0,475, IC del 95% (0,230-0,719)] y la remisión completa [RR = 1,231, IC del 95% (1,055-1,437)]. Además, el análisis de subgrupos mostró que fue en pacientes asiáticos, en lugar de en pacientes caucásicos, que CYC ejerció un mejor efecto en la reducción del nivel de proteína en orina que MMF [DME = 0,405, IC del 95% (0,081-0,730)]. Además, cuando el nivel inicial de proteína en orina fue inferior a 4 g / día, el efecto de CYC fue mejor que el de MMF [DME = 0,303, IC del 95% (0,014-0,591)]. No hubo diferencias significativas entre MMF y CYC en la mejora de la creatinina sérica [SMD = 0.090, IC del 95% (-0,060-0,239)]. En lo que respecta a la comparación de la seguridad entre MMF y CYC, el metaanálisis mostró que MMF fue superior a CYC en la disminución de la infección en

pacientes caucásicos [RR = 0,727, IC del 95% (0,532-0,993)], reduciendo el riesgo de leucopenia y anomalías menstruales en pacientes asiáticas y disminución de la frecuencia de síntomas gastrointestinales [RR = 0,639, IC del 95% (0,564-0,724)], independientemente de la raza.<sup>17</sup>

Otro metaanálisis en 2020, se incluyeron 18 ensayos (927 pacientes) y describieron el tratamiento en pacientes chinos con nefritis lúpica. La inducción de MMF mejoró significativamente la RC y la TR frente a la ciclofosfamida (riesgo relativo 1,34; intervalo de confianza del 95%: 1,13-1,58;  $p < 0,001$ ; riesgo relativo 1,16; intervalo de confianza del 95%: 1,02-1,33;  $p = 0,03$ ), y se asoció con riesgos significativamente menores de infección ( $p < 0,001$ ), amenorrea ( $p < 0,001$ ), leucopenia y alopecia. No se observaron diferencias significativas en la tasa de recaída entre los grupos de MMF y azatioprina ( $p = 0,66$ ).<sup>18</sup>

En 2019 en una revisión sistemática de las recomendaciones de EULAR, Asociación renal Europea – Asociación Europea de diálisis y trasplante identificó 387 artículos relevantes, y la evidencia de alta calidad respalda el tratamiento inmunosupresor para las clases III y IV (Evidencia 1A), en casos de nefritis lúpica clase V pura con proteinuria en rango nefrótico (Evidencia 2b) La evidencia de alta calidad respalda el uso de micofenolato de mofetilo o ciclofosfamida intravenosa en dosis bajas como tratamiento inicial de la LN activa de clase III / IV (Evidencia 1a). La combinación de tacrolimus con MMF y dosis altas de CY son alternativas en circunstancias específicas (Evidencia 1a).<sup>19</sup>

Acerca del uso de biológicos, no se tiene demasiada información que sustente el uso de estos para inducir remisión de la enfermedad, pero se dispone de una serie de casos que documentan que el belimumab en adición con otro inmunosupresor podría ser eficaz, una revisión de 2 casos en marzo del 2018 documentó que Belimumab, junto con dosis bajas de MMF, fue eficaz como tratamiento de inducción que condujo al logro temprano de una respuesta renal completa en estos dos casos seleccionados de NL.<sup>20</sup>

Previamente, en 2017 se había realizado una revisión sistemática sobre uso de Belimumab y su eficacia en pacientes con lupus eritematoso sistémico, si bien el estudio no fue para evaluar eficacia en el daño renal, de un total de 2004 pacientes, de los cuales 326 tenían NL, y 234 recibieron Belimumab. 129 de los 234 pacientes (55,1%) con NL al inicio del estudio mostraron una mejoría en los parámetros renales después del tratamiento con belimumab.<sup>21</sup>

Una revisión no sistemática recopiló la información disponible hasta el momento acerca del uso de rituximab en NL. Se encontraron 11 estudios, 3 observacionales (2 prospectivos y uno retrospectivo) y 8 ensayos clínicos (7 abiertos y solo uno aleatorizado controlado). La evidencia es insuficiente para establecer el papel del rituximab en la terapia de la NL. Resultados del único ensayo clínico aleatorizado y controlado, el cual falló en demostrar una mejoría clínica significativa, indican un posible beneficio en pacientes de raza negra.<sup>22</sup>

### Terapia de mantenimiento

Le sigue una fase de mantenimiento prolongada del tratamiento en la que se continúa la terapia inmunosupresora y antiinflamatoria, pero se reduce lentamente con el tiempo para limitar el riesgo de brote de NL. La fase de mantenimiento del tratamiento puede durar varios años, aunque la duración exacta no está clara y actualmente se considera de paciente a paciente.<sup>9</sup>

En el tratamiento de mantenimiento, la recaída de la enfermedad probablemente aumenta con la azatioprina en comparación con el MMF (CR 1,75; IC del 95%: 1,20 a 2,55; 114 más (30 a 236 más) por 1000 personas (evidencia de certeza moderada).<sup>15</sup>

A continuación, un cuadro resumen comparativo de los principales estudios y resultados:

Estudio	Fármacos utilizados	Conclusiones
NIH Ciclofosfamida + esteroides	Pulsos mensuales de ciclofosfamida 0.5 – 1g/m <sup>2</sup> por 6 meses, luego dosis trimestrales hasta completar 2 años, más descenso de corticoesteroides.	CF preserva mejor la función renal, disminuye progresión a insuficiencia renal, en comparación a GC en monoterapia. No aumenta la supervivencia global Efectos adversos como amenorrea, cistitis, tumores sólidos.
Euro-Lupus Nephritis Trial (ELNT) <sup>23</sup> 2002 Ciclofosfamida + AZA	Pulsos mensuales de ciclofosfamida por 6 meses, luego trimestrales hasta 2 años versus Régimen de ciclofosfamida de IV a dosis baja de 6 pulsos quincenales	Similares resultados. Remisión renal en 54% versus 71%. Exacerbaciones renales en un 29% versus 27%

	(500 mg) + AZA por 2 años	
Ameh OI <i>et al</i> (2016) <sup>8</sup> Ciclofosfamida + glucocorticoides.	Combinación de Ciclofosfamida y Corticoesteroides, en población africana	Se concluye que en población africana que el régimen basado en ciclofosfamida y glucocorticoides sigue siendo el estándar de tratamiento.
MyLupus <sup>24</sup> (2011) Ácido micofenólico + glucocorticoides	Combinación de ácido micofenólico + glucocorticoides a dosis estándar vs dosis reducida.	Este estudio sugiere que se puede utilizar micofenolato de sodio con recubrimiento entérico y facilitar la reducción de glucocorticoides
Liu Z. <i>et al.</i> (2015)	Combinación de Metilprednisolona por 3 días luego prednisona oral + TAC y MMF versus Metilprednisolona y CYIV.	La terapia combinada tuvo mejor tasa de remisión (45.9%) versus la de CYIV (25.6%) <sup>7</sup> Reducción más pronta de la proteinuria, respuesta más temprana en el grupo de terapia combinada.
Xiaoyan Zhang <i>et al</i> (2016) Metaanálisis y revisión sistemática.	Inhibidores de la calcineurina vs ciclofosfamida IV	Los inhibidores de la calcineurina son igual de eficaces que la ciclofosfamida y el micofenolato. Y menos efectos adversos que la ciclofosfamida IV. <sup>12</sup>
Aspreva Lupus Management Study (AMLS) <sup>25</sup>	MMF versus régimen NIH en inducción de NL.	Demostró misma eficacia a los 6 meses y después de 3,5 años.
Margiotta <i>et al</i> (2018) Serie de casos	Belimumab + MMF a dosis baja	Eficaz en la inducción de respuesta renal completa
Liya Stolyar <i>et al</i> (2020) <sup>13</sup> Revisión sistemática	Uso de Rituximab como terapia de inducción.	El rituximab parece beneficiar a los pacientes con nefritis lúpica en monoterapia o en combinación a CF, la respuesta renal es mayor que usando solo CF.
Tunnicliffe D. J. <i>et al</i> (2018) <sup>15</sup> Revisión sistemática de la base de datos de Cochrane	Comparó MMF y CF como terapia en NL	El MMF pudo haber aumentado la remisión completa de la enfermedad en comparación con CF, evidencia de certeza baja. Además, el MMF se asocia a disminución de alopecia, aumento de diarrea, ninguna diferencia en infección grave, y no se puede determinar si el MMF redujo la insuficiencia ovárica en comparación a la CFIV. La combinación de MMF con ICN mejora la inducción a la remisión en comparación con CF sola.

Tunnicliffe D. J. <i>et al</i> (2017) <sup>16</sup> Metaanálisis	CF versus MMF+ ICN	El MMF en combinación con ICN fueron más eficaces para inducir remisión en comparación a CF: además el MMF en combinación con ICN tuvo menos probabilidades de alopecia e insuficiencia ovárica
Jiang Y. P. <i>et al</i> (2020) <sup>17</sup> Metaanálisis.	Comparó MMF versus CF	MMF fue superior a CF en el aumento del del complemento sérico y la remisión. En asiáticos la CF fue superior a MMF en reducir proteinuria. No hubo diferencias en la mejora de la creatinina sérica. En cuanto a seguridad, el MMF fue superior a CF en disminuir infección, y anomalías menstruales.
Zhang H. <i>et al</i> (2020) <sup>18</sup> Metaanálisis.	Inducción con MMF versus CF En pacientes chinos	MMF mejoró la respuesta completa frente a la CF y se asoció a menos infección, amenorrea, leucopenia y alopecia.

## DESCRIPCIÓN DE LAS INTERVENCIONES

### **Promoción**

La NL sigue siendo una de las manifestaciones graves más comunes de LES con mayor riesgo de muerte y progresión a ERCT. Aunque la mayoría de las investigaciones se han centrado en la elección de inmunosupresores para su tratamiento, hay otros factores, incluida la calidad y prestación de atención médica, el manejo con glucocorticoides y las comorbilidades que son probablemente de gran importancia. Y que deben tomarse en cuenta para el seguimiento de estos pacientes.<sup>26</sup>

Ha habido un progreso significativo en regímenes de inducción con el uso exitoso de MMF, bajas dosis de CFIV y el desarrollo de regímenes secuenciales en los que a la CF le sigue un inmunosupresor alternativo.<sup>26</sup>

Sin embargo, la atención sobre el manejo diario de la NL en la clínica ha merecido menos atención.<sup>26</sup> Por lo que se deben instaurar medidas para iniciar un tratamiento preventivo antes de la presentación de complicaciones, estas medidas deben tener como objetivos principales la reducción de la mortalidad y la preservación de la función renal, sin olvidar todos los objetivos de la atención en la NL (Tabla 1) y factores de riesgo de progresión de la NL (Tabla 2).

### **Prevención**

La NL afecta a más de la mitad de los pacientes con LES. Su presencia aumenta la mortalidad y la morbilidad, entre otros motivos por el riesgo de ERC con necesidad de tratamiento sustitutivo en alrededor de un 25% de los pacientes.<sup>27</sup>

El objetivo es abordar más ampliamente los principales problemas que se encuentran con regularidad en el tratamiento a largo plazo de los pacientes con NL, con el objetivo de la reducción de la mortalidad y la preservación de la función renal.<sup>26</sup> Bajo este contexto es importante implementar actividades en la atención de los pacientes con NL para lograr reducción de los brotes renales especialmente los brotes nefríticos, obtener una remisión

completa de los brotes renales, control de la proteinuria, control de la PA, control de factores de riesgo vascular, entre otras.

### **Detección**

El LES requiere un enfoque interdisciplinario en la atención y reconocimiento de la importancia de la gestión coordinada a través del diagnóstico, inducción de la remisión, mantenimiento de la remisión y seguimiento a largo plazo, esto es particularmente importante en la NL, dónde la participación del Nefrólogo y la necesidad de una detección temprana de la nefritis es importante antes que los signos clínicos de la enfermedad renal sean evidentes.<sup>25</sup>

Además, es importante identificar los factores de riesgo de progresión de la NL como factores demográficos, clínicos, de laboratorio y características histopatológicas.

El reconocimiento temprano del brote renal es importante para detectar la inflamación renal no tratada y evitar la pérdida subsiguiente de la función renal. Las recaídas son relativamente frecuentes y la detección temprana se asocia con mejores resultados. Se informa que el riesgo de ERC-T es multiplicado casi siete veces en pacientes que experimentan brotes renales y brotes nefríticos y pueden llevar a pobre pronóstico.<sup>26</sup>

La detección temprana también puede afectar la selección de tratamiento. Los marcadores sensibles de la enfermedad ayudan a optimizar el inicio y la intensificación de la terapia en el momento de la enfermedad activa o recidivante.<sup>26</sup>

### **Diagnóstico**

La NL se diagnostica generalmente en mujeres en la tercera década de la vida y es la primera causa de enfermedad sistémica con afectación renal secundaria.<sup>27</sup>

Los pacientes con LES que presenten proteinuria, hematuria, sedimento activo o insuficiencia renal deberían ser sometidos a biopsia.<sup>27</sup>

La NL se debe clasificar según los datos de la biopsia renal. Los datos clínicos y analíticos habituales no pueden predecir los hallazgos histológicos en un alto porcentaje de los casos. El diagnóstico anatomopatológico es clave para establecer el pronóstico y planificar el tratamiento. La clasificación vigente es la propuesta de forma conjunta por la ISN y la RPS en 2003.<sup>27</sup>

Si los pacientes tienen proteinuria  $<0,5$  g/24 horas y sedimento inactivo la biopsia renal no está indicada, pero se deben vigilar los datos clínicos y analíticos cada seis meses o cada tres en caso de aumento mantenido de anticuerpos anti-ADNn y/o hipocomplementemia.<sup>1</sup>

También hay que resaltar que las lesiones renales en la NL no son estáticas y puede haber transiciones entre las distintas clases, bien de forma espontánea o bien tras el tratamiento.

Los pacientes con LES pueden tener otras lesiones renales no recogidas en la clasificación ISN/RPS, que se resumen en la tabla 5.<sup>27</sup>

### **Tratamiento**

El manejo de la NL de la era moderna va más allá de la selección de inmunosupresores para las terapias de inducción y mantenimiento de la remisión. Es importante considerar al paciente como un todo, centrándose en estrategias para reducir la progresión de la enfermedad renal, desarrollo de enfermedad vascular, y minimización de los efectos secundarios de la terapia.

### **Control y seguimiento**

El seguimiento de los pacientes debe ser estrecho, realizando visitas periódicas ambulatorias y pruebas de orina con tira reactiva. Este enfoque debe ser diseñado para lograr identificar los brotes renales e instaurar tempranamente tratamiento apropiado.

El desarrollo de ERC-T se ha reducido con la introducción del tratamiento inmunosupresor, sin embargo, diversos grados de ERC a menudo se desarrollan en el transcurso de la enfermedad, y la ERC-T se presenta en el 10-15% de los pacientes con NL.

La evaluación por el nefrólogo es importante no solo en la fase inicial, diagnóstico y evaluación de la nefritis, sino también en el manejo de la terapia en el contexto de la enfermedad renal, y en el tratamiento de enfermedades renales crónicas incluyendo la preparación para el trasplante y la diálisis.

La realización de una segunda o de sucesivas biopsias solo estaría indicada si los hallazgos van a determinar un cambio en el tratamiento o en el pronóstico.

También hay que resaltar que las lesiones renales en la NL no son estáticas y puede haber transiciones entre las distintas clases, bien de forma espontánea o bien tras el tratamiento.

## DEFINICIÓN DE ROLES POR NIVEL DE ATENCIÓN

### **Primer nivel.**

El primer nivel de atención o atención primaria representa el primer contacto con los pacientes y consiste en llevar la atención médica lo más cercano posible al paciente. Su principal característica es que es el nivel de mayor importancia ya que es dónde se deben realizar los esfuerzos de prevención, educación, protección y detección temprana de enfermedades. Y es desde dónde se derivan pacientes para el 2º y 3er nivel de atención.

Se recomienda hacer tamizaje en individuos que tengan DM, HTA, historia familiar de ERC, alto riesgo cardiovascular, enfermedad renal previa o enfermedades autoinmunes, tanto del paciente como de familiares.

Por lo tanto, se debe realizar tamizaje para ERC que incluya las siguientes pruebas:

- Medición de la presión arterial.
- Medición de la creatinina sérica (CrS), preferentemente de forma estandarizada, para estimar la TFG con alguna fórmula apropiada para el método de medición de CrS [CKD-EPI, MDRD-IDMS, MDRD de 4 variables o Cockcroft-Gault CG]. (Sí hay disponibilidad de reactivo).
- Evaluación de proteinuria.
- EGO.
- Hemograma
- Hematocrito

Los pacientes con NL y ERC Grado 1 al 3 deben ser atendidos inicialmente en el primer nivel de atención y continuar seguimiento por Nefrólogo anualmente, en el 3ER nivel de atención.<sup>28,29,30</sup>

### **Segundo Nivel.**

El Segundo Nivel de atención lo constituyen los Hospitales de diferente complejidad de las Redes.

En ellos se atienden a los pacientes referidos de todos los niveles de atención, principalmente del Primer Nivel, de acuerdo con la microrred correspondiente, para recibir atención diagnóstica, terapéutica y de rehabilitación de acuerdo a la complejidad del procedimiento.

En el segundo nivel se debe dar seguimiento a las pruebas indicadas en el primer nivel de atención y además se debe indicar:

- Creatinina sérica
- Ácido úrico
- Nitrógeno ureico o urea
- Electrolitos séricos
- Glicemia
- Perfil lipídico
- Gasometría arterial
- Electrolitos en orina al azar
- Electrolitos en orina en 24 horas
- Hemograma y Hematocrito
- Electrocardiograma
- Radiografía de Tórax y Abdomen
- Ultrasonografía Abdominal con énfasis renal

Los pacientes con NL y ERC Grado 4 deben ser atendidos en un hospital de segundo nivel, y continuar seguimiento por Nefrólogo cada 6 meses.<sup>28,29,30</sup>

### **Tercer Nivel.**

Los Hospitales de tercer nivel cuentan con servicios para una especialidad básica y otras especialidades. Se incluyen los Hospitales con máxima capacidad resolutive diagnóstica y terapéutica, que atienden patologías de alta complejidad.

Entre sus actividades se encuentra brindar atención especializada de Emergencia, recuperación y rehabilitación a los enfermos de las diferentes especialidades y subespecialidades médicas de medicina interna.

Los pacientes con NL y ERC Grado 5 deben ser atendidos en un hospital de tercer nivel.

En el tercer nivel se realizarán los exámenes requeridos de acuerdo con la condición clínica de cada paciente, incluida la biopsia renal si cumple criterios clínicos.

Manejo específico por Nefrología.<sup>27,28,29</sup>

## FUENTE DE INFORMACIÓN

- [1] Singh, J. A., Hossain, A., Kotb, A., Oliveira, A., Mudano, A. S., Grossman, J., Winthrop, K. y Wells G. A. (2016). Treatments for Lupus Nephritis: A Systematic Review and Network Metaanalysis. *J Rheumatol*; 43(10): 1801-1815. doi: 10.3899/jrheum.160041. Epub 2016 Sep 1. PMID: 27585688.
- [2] Jaryal, A. y Vikrant, S. (2017). Estado actual de la nefritis lúpica. *La revista india de investigación médica*; 145 (2), 167-178. doi.org/10.4103/ijmr.IJMR\_163\_16
- [3] An, Y., Zhang, H., y Liu, Z. (2019). Individualizing Therapy in Lupus Nephritis. *Kidney international reports*, 4(10), 1366–1372. doi.org/10.1016/j.ekir.2019.08.005.
- [4] Lech M, Anders HJ. (2013). The pathogenesis of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 24(9):1357-66. doi: 10.1681/ASN.2013010026. Epub 2013 Aug 8. PMID: 23929771; PMCID: PMC3752952.
- [5] Anders HJ, Saxena R, Zhao MH, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. (2020). Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers*; 6(1):7. doi: 10.1038/s41572-019-0141-9. PMID: 31974366
- [6] Almaani S, Meara A, Rovin BH. (2017). Update on Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*; 12(5):825-835. doi: 10.2215/CJN.05780616. Epub 2016 Nov 7. PMID: 27821390; PMCID: PMC5477208.
- [7] Yap, D. Y., Yung, S., & Chan, T. M. (2018). Lupus nephritis: An update on treatments and pathogenesis. *Nephrology (Carlton, Vic.)*; 23(4): 80–83. doi.org/10.1111/nep.13469
- [8] Ameh, OI, Kengne, AP, Jayne, D., Bello, AK, Hodkinson, B., Gcelu, A. y Okpechi, IG. (2016). Estándar de tratamiento y resultados de los adultos con nefritis lúpica en

África: una revisión sistemática. *Lupus* , 25 (11), 1269-1277. doi.org/10.1177/0961203316640915

- [9] Parikh, S. V., Almaani, S., Brodsky, S., & Rovin, B. H. (2020). Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 76(2), 265–281. doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.10.017
- [10] Margiotta, D., Basta, F., Batani, V., & Afeltra, A. (2018). Belimumab and low-doses of mycophenolate mofetil as induction therapy of class IV lupus nephritis: case series and literature review. *BMC nephrology*, 19(1), 54. doi.org/10.1186/s12882-018-0847-z
- [11] Margiotta DPE, Basta F, Batani V, Afeltra A. (2018) Belimumab and low-doses of mycophenolate mofetil as induction therapy of class IV lupus nephritis: case series and literature review. *BMC Nephrol*; 19(1):54. doi: 10.1186/s12882-018-0847-z. PMID: 29514612; PMCID: PMC5842533.
- [12] Zhang, X., Ji, L., Yang, L., Tang, X., & Qin, W. (2016). The effect of calcineurin inhibitors in the induction and maintenance treatment of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *International urology and nephrology*, 48(5), 731–743. doi.org/10.1007/s11255-015-1201-z
- [13] Stolyar, L., Lahita, RG y Panush, RS (2020). Uso de rituximab como terapia de inducción para la nefritis lúpica: una revisión sistemática. *Lupus* , 29 (8), 892–912. doi.org/10.1177/0961203320928412
- [14] Tian, Ming MD <sup>a</sup> ; Song, Xiaohong MD <sup>a</sup> ; Dong, Liping MD <sup>a</sup> ; Xin, Xing PhD <sup>b,\*</sup> ; Dong, Doctorado en Junwu <sup>a,\*</sup>. (2017) Evaluación sistemática de diferentes dosis de terapia de inducción con ciclofosfamida para la nefritis lúpica, *Medicina:*

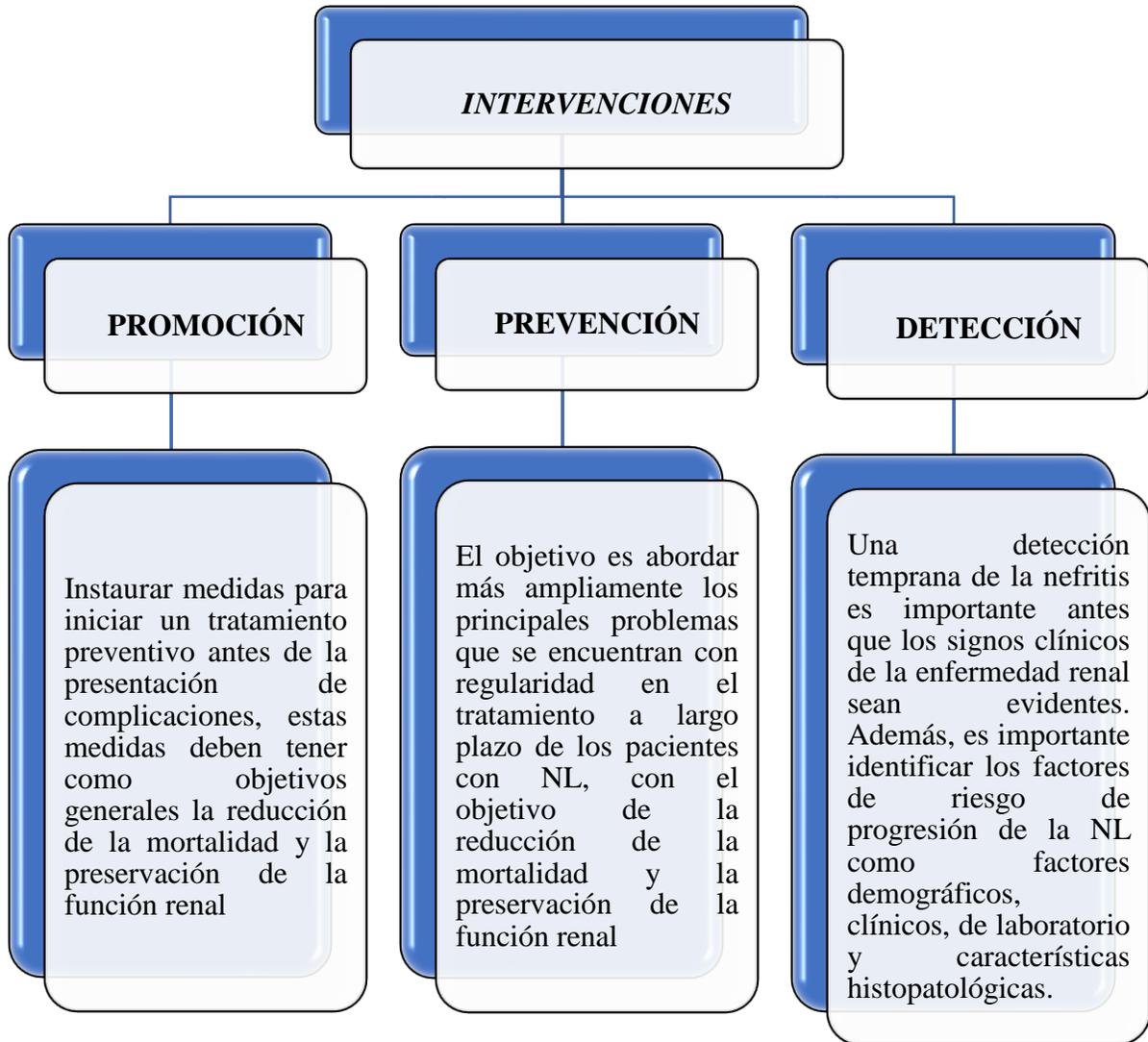
- [15] Tunnicliffe, D. J., Palmer, S. C., Henderson, L., Masson, P., Craig, J. C., Tong, A., Singh-Grewal, D., Flanc, R. S., Roberts, M. A., Webster, A. C., & Strippoli, G. F. (2018). Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 6(6), CD002922. doi.org/10.1002/14651858.CD002922.pub4
- [16] Palmer, S. C., Tunnicliffe, D. J., Singh-Grewal, D., Mavridis, D., Tonelli, M., Johnson, D. W., Craig, J. C., Tong, A., & Strippoli, G. (2017). Induction and Maintenance Immunosuppression Treatment of Proliferative Lupus Nephritis: A Network Meta-analysis of Randomized Trials. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 70(3), 324–336. doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.12.00
- [17] Jiang, Y. P., Zhao, X. X., Chen, R. R., Xu, Z. H., Wen, C. P., & Yu, J. (2020). Comparative efficacy and safety of mycophenolate mofetil and cyclophosphamide in the induction treatment of lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 99(38), e22328. doi.org/10.1097/MD.00000000000022328
- [18] Zhang H, Zhou M, Han X, Yang Y, Yu X. (2020). Mycophenolate mofetil in the treatment of Chinese patients with lupus nephritis: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*; 99(33):e21121. doi: 10.1097/MD.00000000000021121. PMID: 32871981; PMCID: PMC7437744.
- [19] Kostopoulou, M., Fanouriakis, A., Cheema, K., Boletis, J., Bertias, G., Jayne, D., & Boumpas, D. T. (2020). Management of lupus nephritis: a systematic literature review informing the 2019 update of the joint EULAR and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations. *RMD open*, 6(2), e001263. doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001263

- [20] Margiotta DPE, Basta F, Batani V, Afeltra A. (2018) Belimumab and low-doses of mycophenolate mofetil as induction therapy of class IV lupus nephritis: case series and literature review. *BMC Nephrol*; 19(1):54. doi: 10.1186/s12882-018-0847-z. PMID: 29514612; PMCID: PMC5842533.
- [21] Sciascia, S., Radin, M., Yazdany, J., Levy, R. A., Roccatello, D., Dall'Era, M., & Cuadrado, M. J. (2017). Efficacy of belimumab on renal outcomes in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Autoimmunity reviews*, 16(3), 287–293. doi.org/10.1016/j.autrev.2017.01.010
- [22] Zurita Gavilanes, L., & Costa Valarezo, A. (2016). Rituximab in lupus nephritis: A non-systematic review. Rituximab en nefritis lúpica: una revisión no sistemática. *Reumatología clínica*, 12(4), 210–215. doi.org/10.1016/j.reuma.2016.01.001
- [23] Houssiau, F. A., Vasconcelos, C., D'Cruz, D., Sebastiani, G. D., Garrido Ed, E., Danieli, M. G., Abramovicz, D., Blockmans, D., Mathieu, A., Direskeneli, H., Galeazzi, M., Gül, A., Levy, Y., Petera, P., Popovic, R., Petrovic, R., Sinico, R. A., Cattaneo, R., Font, J., Depresseux, G., ... Cervera, R. (2002). Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis and rheumatism*, 46(8), 2121–2131. doi.org/10.1002/art.10461
- [24] Zeher, M., Doria, A., Lan, J., Aroca, G., Jayne, D., Boletis, I., Hiepe, F., Prestele, H., Bernhardt, P., & Amoura, Z. (2011). Efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium in combination with two glucocorticoid regimens for the treatment of active lupus nephritis. *Lupus*, 20(14), 1484–1493. doi.org/10.1177/0961203311418269
- [25] Sinclair, A., Appel, G., Dooley, M. A., Ginzler, E., Isenberg, D., Jayne, D., Wofsy, D., & Solomons, N. (2007). Mycophenolate mofetil as induction and maintenance therapy for lupus nephritis: rationale and protocol for the randomized,

controlled Aspreva Lupus Management Study (ALMS). *Lupus*, 16(12), 972–980.  
doi.org/10.1177/0961203307084712

- [26] Masood S, Jayne D, Karim Y. (2009). Beyond immunosuppression-challenges in the clinical management of lupus nephritis *Lupus*; 18:106-15.
- [27] Ruiz-Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, Jiménez-Alonso J, Praga M, Pallarés L, et al. (2012). Diagnosis and treatment of Lupus nephritis: Consensus document from the systemic auto-immune disease group (GEAS) of the Spanish society of internal medicine (SEMI) and the Spanish society of nephrology (S.E.N.). *Nefrologia*; 32(1):1–45.
- [28] Salud MDE, Salvador DEEL. (2012). Ministerio de salud de el salvador. Lineamientos técnicos para categorización y prestación de servicios hospitalarios.
- [29] Salvador S. Guías clínicas de medicina interna. 2018
- [30] Guías latinoamericanas de práctica clínica sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de los estadios 1-5 de la enfermedad renal crónica.

**FLUJOGRAMA DE INTERVENCIONES 1**



**Fuente:** Equipo Técnico de Investigación Bibliográfica “Eficacia de la terapia de inducción en nefritis lúpica”.

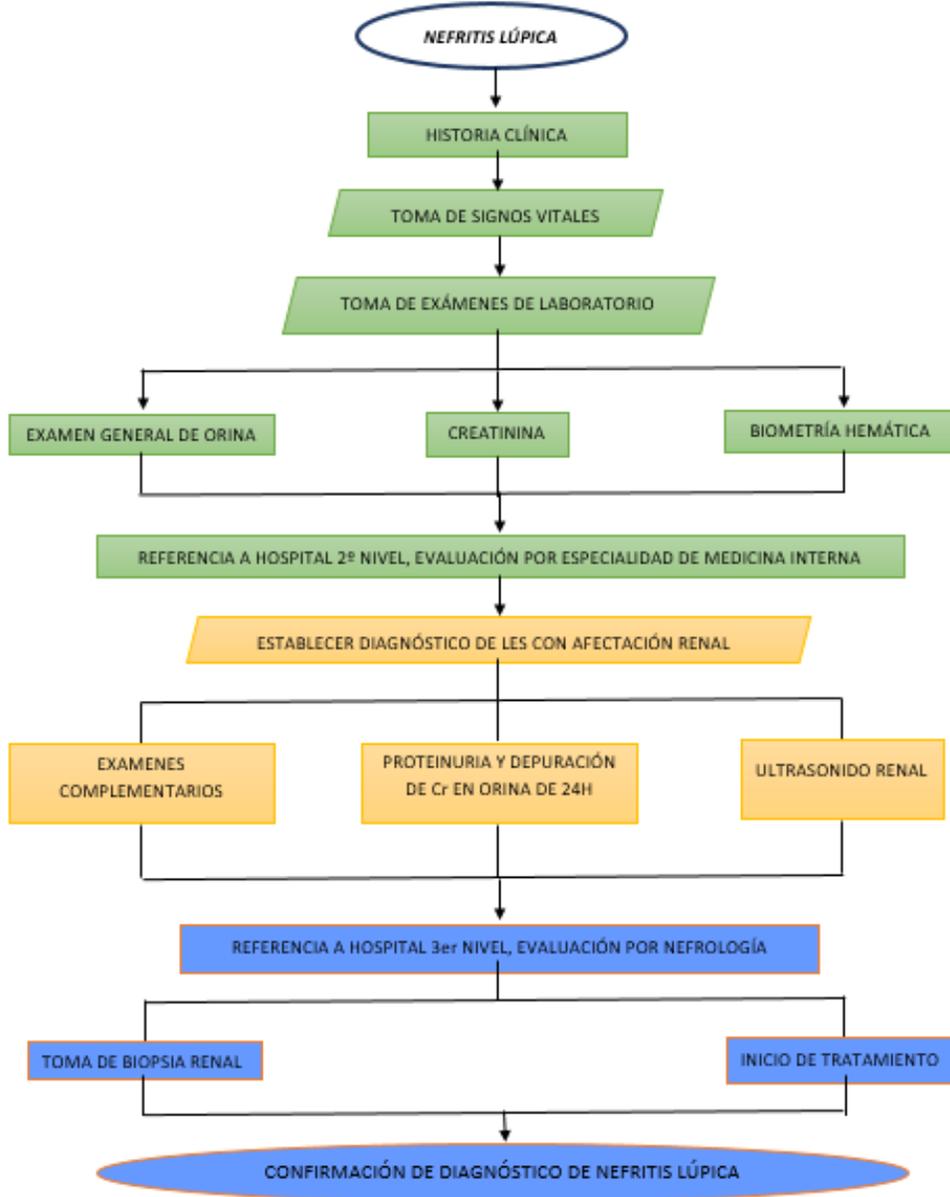
## FLUJOGRAMA DE INTERVENCIONES 2



**Fuente:** Equipo Técnico de Investigación Bibliográfica “Eficacia de la terapia de inducción en nefritis lúpica”.

### FLUJOGRAMA DE INTERVENCIONES 3

#### ABORDAJE INICIAL DE NEFRITIS LÚPICA



**Flujograma de abordaje inicial de pacientes con nefritis lúpica**

■ 1er Nivel de Atención    ■ 2º Nivel de Atención    ■ 3er Nivel de Atención

**Fuente:** Equipo Técnico de Investigación Bibliográfica Eficacia terapéutica en la fase de inducción del tratamiento de pacientes con nefritis lúpica, noviembre 2020.

## TABLAS

**TABLA 1. OBJETIVOS DE LA ATENCIÓN EN LA NEFRITIS LÚPICA**

<i>Obtener una remisión completa</i>
<i>Mantenimiento de la función renal</i>
<i>Reducción de los brotes renales (específicamente nefríticos)</i>
<i>Control de la proteinuria</i>
<i>Control de la presión arterial</i>
<i>Control de factores de riesgo vascular</i>
<i>Identificación y tratamiento de la nefropatía por síndrome antifosfolípidos</i>
<i>Minimización de la toxicidad relacionada con el tratamiento</i>
<i>Evaluación del riesgo de infección</i>
<i>Protección ósea</i>
<i>Papel de las terapias complementarias</i>
<i>Evaluación y maximización del cumplimiento</i>
<i>Reducción general de la mortalidad</i>

**TABLA 2. FACTORES DE RIESGO PARA PROGRESIÓN DE LA NEFRITIS LÚPICA**

<i>Origen racial – Afrocaribeño</i>
<i>Estatus socioeconómico</i>
<i>Retraso entre el inicio de la nefritis y la biopsia renal</i>
<i>Creatinina sérica elevada</i>
<i>Brotos renales (específicamente nefríticos)</i>
<i>No lograr la remisión</i>
<i>Características histológicas: medialunas celulares extensas, moderadas a severas, fibrosis intersticial, alto índice de cronicidad</i>

**TABLA 3 . ¿Por qué monitorizar en pacientes con nefritis lúpica?**

*Detección de remisión renal en nefritis lúpica*

*Detección temprana de exacerbación renal en nefritis lúpica conocida*

*Distinción entre brote y daño crónico*

*Asistencia para evaluar la duración probable de la inmunosupresión*

*Evaluación de LES extrarrenal*

*Detección de toxicidad relacionada con el tratamiento*

**TABLA 4 . MÉTODOS DE SEGUIMIENTO EN LA NEFRITIS LÚPICA**

*Análisis de orina y microscopía: Tira reactiva, citología de orina (Sedimento)*

*Función renal: Creatinina sérica, TFGe, TFG isotópica*

*Proteinuria: Cociente proteína-creatinina en orina , proteína en orina de 24h*

*Serología autoinmune: Anticuerpos anti-dsDNA, anticuerpos anti-C1q, C3, C4*

*Repetir biopsia renal: Clase histológica, Índice de actividad, Índice de cronicidad, cambios de APSN*

*Marcadores en orina: MCP-1, TWEAK, lipocalina-2, proteómica, orina C3d*

**TABLA 5. PRUEBAS PROPUESTAS PARA EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON NEFRITIS LÚPICA**

	<i>Inicial</i>	<i>Mensual</i>	<i>Trimestral</i>	<i>Semestral</i>	<i>Anual</i>
<i>Hemograma</i>	•	•			
<i>Creatinina y filtrado glomerular</i>	•	•			
<i>Urea/Nitrógeno ureico</i>	•	•			
<i>Albúmina</i>	•		•		
<i>Glucosa</i>	•	•			
<i>Perfil lipídico</i>	•			•	
<i>Perfil de coagulación</i>	•				•
<i>Ac anti-ADNn</i>	•				•
<i>Ac anti-Ro (SSA)</i>	•				•
<i>Ac anti-La (SSB)</i>	•				•
<i>Ac anti-RNP</i>	•				•
<i>Factor reumatoide</i>	•				•
<i>Inmunoglobulinas</i>	•				•
<i>Ac anti-Sm</i>	•				•
<i>Ac anti-C1q</i>	•				•
<i>Complemento (C3 y C4)</i>	•			•	
<i>Anticoagulante lúpico aC1 y anti-B2 GPI (IgG e IgM)</i>	•				•
<i>25 (OH) D3</i>	•				•
<i>PTH</i>	•				•
<i>TSH</i>	•				
<i>Proteinuria 24h o cociente Pr/Cr en orina</i>	•	•			
<i>Sedimento urinario</i>	•	•			
<i>Cultivo de orina</i>	•				
<i>Ecografía abdominal</i>	•				