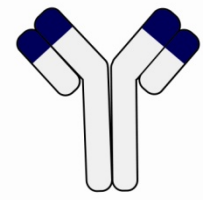


SEMI

GEAS



Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

Reunión Nacional en
Enfermedades
Autoinmunes Sistémicas

TRATAMIENTO DE LA NEFROPATÍA LÚPICA

CONSENSO SEN-SEMI



Hospital Universitario La Paz

SaludMadrid

Comunidad de Madrid

Angel Robles Marhuenda
Servicio de Medicina Interna

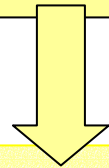


Sociedad
Española de
Nefrología



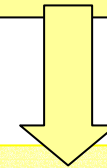
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA

Alberto Mtnez. Castelao



**Miguel Angel Frutos
Carlos Querada
Manuel Praga
Francisco Rivera
Alfons Segarra**

Pedro Conthe



**Gerard Espinosa
Juan Jiménez Alonso
Lucio Pallarés
Guillermo Ruíz Irastorza
Angel Robles**

LUCIO PALLARÉS FERRERES









PROTOCOLO DE TRABAJO



Diagnóstico, definiciones y criterios

- Criterios de clasificación
- Indicaciones Biopsia y rebiopsia renal.
- Variables clínicas (TA, IMC,...) y analíticas (bioquímicas,...) en el seguimiento.
- Criterios de remisión parcial y completa
- Criterios de recidiva.



Generalidades terapéuticas:

- Corticoides
- HQ
- Antiproteinúricos
- FRCV/ Estilo de vida (Obesidad, tabaquismo,...)
- Protección
 - Gástrica
 - Ósea
 - Ovárica
 - Infecciosa: P. Jirovecci, CMV. Vacunas.
- Desarrollo de consultas específicas multidisciplinares



Inducción / Mantenimiento-suspensión del tratamiento

- I-II
- III-IV
- V



Situaciones especiales

- Embarazo / Puerperio. Anticoncepción.
- Insuficiencia renal crónica-VI / Diálisis / Trasplante renal.
- Síndrome antifosfolípido.



Tratamiento de las recidivas y resistentes. Nuevos fármacos.

GRADE Working Group

Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation

Cuadro III. Clasificación de la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones

	Código
Calidad de la evidencia	
Alta	A
Moderada	B
Baja	C
Muy baja	D
Fuerza de la Recomendación	
Fuerte a favor de la intervención	1
Débil a favor de la intervención	2
Débil en contra de la intervención	2
Fuerte en contra de la intervención	1

ESTILO PUBLICACIÓN

1. DIAGNÓSTICO, DEFINICIONES Y CRITERIOS:

1.1. CLASIFICACIÓN NEFRITIS LÚPICA.

PROPUESTAS:

- La nefritis lupica de debe clasificar según clases histológicas definidas por la *International Society of Nephrology (ISN)* y la *Renal Pathology Society (RPS)* en 2003. (1A)
- El estudio histológico requiere técnicas de microscopio óptico, inmunofluorescencia y microscopio electrónico. (1A)
- Se deben incluir datos cuantificados de actividad y cronicidad y describir lesiones vasculares e intersticiales. (1A)

JUSTIFICACIÓN:

La NL se debe clasificar según los hallazgos de la biopsia renal. Los datos clínicos y analíticos habituales no son capaces de predecir el pronóstico ni ayudar a establecer un tratamiento. Por tanto, los datos histológicos son claves para el manejo de los pacientes con NL. La clasificación vigente es la realizada conjuntamente en 2003 entre la *International Society of Nephrology (ISN)* y la *Renal Pathology Society (RPS)*³.

NEFROPATIA LÚPICA CONSENSO SEN-SEMI

Resumen Ejecutivo 2010

DIAGNÓSTICO, DEFINICIONES Y CRITERIOS

- ❑ Criterios de clasificación**
- ❑ Indicaciones Biopsia y rebiopsia renal.**
- ❑ Variables clínicas (TA, IMC,...) y analíticas (bioquímicas,...) en el seguimiento.**
- ❑ Criterios de remisión parcial y completa**
- ❑ Criterios de recidiva.**

BIOPSIA RENAL

- Los pacientes con lupus sistémico que presenten proteinuria, sedimento activo (mantenido y tras descartar otras etiologías) o insuficiencia renal deben ser biopsiados.
- La realización de una segunda o sucesivas biopsias sólo está indicada si los hallazgos van a determinar un cambio en el tratamiento o en el pronóstico.

Tabla 1. Clasificación de la nefropatía lúpica (NL) de la *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2003*

Clase I	Nefropatía Lúpica Mesangial Mínima. Glomérulo normal por microscopía óptica, pero con depósito mensagial por inmunofluorescencia.
Clase II	Nefropatía Lúpica Mesangial Proliferativa. Afectación mesangial con hiper celularidad o con algún grado de expansión de la matriz extracelular por microscopía óptica. Depósitos inmunes mesangiales en la inmunofluorescencia. Pueden ser depósitos subepiteliales o subendoteliales aislados visibles por inmunofluorescencia o microscopía electrónica, pero no por microscopía óptica.
Clase III	Nefropatía Lúpica Focal* Glomerulonefritis activa o inactiva focal, segmentaria o global, endo o extracapilar, que afecta menos del 50% del glomérulo, con depósitos subendoteliales inmunes y con o sin alteraciones mesangiales.
Clase III (A)	Lesiones activas: nefropatía lúpica proliferativa focal.
Clase III (A/C)	Lesiones activas y crónicas: nefropatía lúpica proliferativa y esclerosante focal.
Clase III (C)	Lesiones crónicas inactivas con cicatrices glomerulares: nefropatía lúpica esclerosante focal.
Clase IV	Nefropatía Lúpica Difusa** Glomerulonefritis difusa activa o inactiva, segmentaria o global, endo o extracapilar, que incluye $\geq 50\%$ de todos los glomérulos, con depósitos inmunes subendoteliales difusos, con o sin alteraciones mesangiales. Se puede dividir en NL segmentaria difusa (IV-S) cuando $\geq 50\%$ de todos los glomérulos presentan lesiones segmentarias, y NL global difusa (IV-G) cuando $\geq 50\%$ de los glomérulos tienen lesiones globales. La lesión segmentaria se define como aquella que afecta menos de la mitad del glomérulo.
Clase IV-S (A)	Lesiones activas: NL proliferativa segmentaria difusa
Clase IV-G (A)	Lesiones activas: NL proliferativa global difusa.
Clase IV-S (A/C)	Lesiones activas y crónicas: NL proliferativa y esclerosante segmentaria difusa.
Clase IV-G (A/C)	Lesiones activas y crónicas: NL proliferativa y esclerosante global difusa.
Clase IV-S (C)	Lesiones inactivas crónicas con cicatrices: NL esclerosante segmentaria difusa.
Clase IV-G (C)	Lesiones inactivas crónicas con cicatrices: NL esclerosante global difusa.
Clase V	Nefropatía Lúpica Membranosa. Depósitos inmunes subepiteliales globales o segmentarios o sus secuelas morfológicas por microscopía óptica y por inmunofluorescencia o incluso por microscopía electrónica, con o sin alteraciones mesangiales. La Clase V puede coexistir en combinación con las clases III o IV.
Clase VI	Nefropatía Lúpica Esclerosante. $\geq 90\%$ del glomérulo está esclerosado y sin actividad residual.

*Es necesario indicar la proporción de glomérulo con lesiones activas y con lesiones esclerosas.

**Es necesario indicar la proporción de glomérulo con necrosis fibrinoide

También es necesario indicar el grado de atrofia tubular (ligero, moderado y severo), fibrosis o inflamación intersticial, severidad de la arterioesclerosis o de otras lesiones vasculares.

PROTEINURIA

- La proteinuria se debe determinar preferentemente en orina de 24 horas, aunque para seguimientos puede ser válido el cociente proteínas/creatinina en la primera orina de la mañana.

P / Cr orina

< 0.5 Normal

>2.5 Nefrótico

RESPUESTA TERAPÉUTICA

- **Respuesta parcial:**
 - En pacientes con proteinuria basal ≥ 3.5 g/24h, descenso de proteinuria < 3.5 g/24h.
 - En pacientes con proteinuria basal < 3.5 g/24h, reducción de la proteinuria en $> 50\%$ en comparación con la inicial.
 - En ambas situaciones estabilización ($\pm 25\%$) o mejoría de la creatinina sérica respecto a valores iniciales
- **Respuesta completa:** Creatinina sérica < 1.2 mg/dL (o descenso a valores iniciales o $\pm 15\%$ del valor basal en aquellos con creatinina ≥ 1.2 mg/dL), proteinuria ≤ 0.5 g/24h, sedimento inactivo (≤ 5 hematíes, ≤ 5 leucocitos, 0 cilindros hemáticos) y albúmina sérica > 3 g/d

GENERALIDADES TERAPÉUTICAS

 **Corticoides**

 **HQ**

 **Antiproteinúricos**

 **FRCV/ Estilo de vida (Obesidad, tabaquismo,...)**

 **Protección**

 **Gástrica**

 **Ósea**

 **Ovárica**

 **Infecciosa: P. Jirovecci, CMV. Vacunas.**

ESTEROIDES

- **Dada la morbilidad asociada al uso de los corticosteroides se deben utilizar en la dosis y el tiempo menores posible.**
- **Se recomienda la utilización de pulsos intravenosos de metil-prednisolona (250-500 mg) al inicio del tratamiento y como terapia adyuvante durante la fase de inducción en las formas graves.**
- **Independientemente de la dosis de inicio, el descenso de prednisona debe ser rápido, hasta alcanzar una dosis de mantenimiento no superior a 5 mg/día.**

HIDROXICLOROQUINA

- **Recomendamos que los pacientes con LES reciban hidroxicloroquina a largo plazo si no existen contraindicaciones.**
- **El desarrollo de nefropatía lúpica no debe condicionar la retirada de la hidroxicloroquina.**

OTROS

- **ANTIPROTEINURICOS**

- Recomendamos que en los pacientes con nefritis lúpica con proteinuria y/o hipertensión arterial deben recibir fármacos que bloqueen el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

- **RIESGO VASCULAR**

- Evaluar el riesgo cardiovascular e introducir medidas no farmacológicas y farmacológicas (estatinas) que disminuyan la propensión a presentar arteriosclerosis acelerada.
- El objetivo en nefritis lúpica, sería conseguir presiones arteriales inferiores a 130/80 mmHg (125/75 si proteinuria).

- **PROFILAXIS**

- ÓSEA
- INFECCIOSA → Vacunas
- OVÁRICA

Terapia de Inducción GN Lúpica

- **CLASE I**

- Se recomienda no administrar tratamiento inmunosupresor. El tratamiento de estos pacientes debe ser guiado por sus manifestaciones extrarrenales.

- **CLASE II**

- Sugerimos no iniciar de entrada tratamiento inmunosupresor. El tratamiento en estos pacientes debe ser guiado por las manifestaciones extrarrenales.
- Iniciar tratamiento esteroideo acompañados o no de inmunosupresores (AZA, MMF) como ahorrador de corticoides, de 6 a 12 meses de duración.
 - En presencia de proteinuria significativa (>1-2 g/día a pesar de tratamiento renoprotector) y/o
 - Deterioro de función renal no atribuible a factores funcionales, sugerimos que los pacientes reciban

Terapia de Inducción GN Lúpica III-IV

ESTEROIDES
1mg/K/d máximo 60 mg/d
250-500 mg/d metilprednisolona X 3

CICLOFOSFAMIDA

NIH
0.750 g/m²
mensual 6m

EUROLUPUS
500 mg /15d 3m

- Deterioro grave de función renal
- Biopsia
 - necrosis fibrinoide
 - semilunas

DERIVADOS MICOFENÓLICOS

MMF 1g/d

AMF 720 mg/d

2 Semanas

MMF 2-2.5g/d
Máximo 3 g/d

AMF 1.440-1.800mg/d
Máximo 2160 mg/d

- No caucásicos / No asiáticos
- Mujeres en edad fértil

Terapia de Mantenimiento GN Lúpica III-IV

REMISIÓN

ESTEROIDES
5-10 mg/d (o menos)

+

MMF 500-1000 mg/d
AMF 360-720 mg/d

ó

AZA
1.5-2 mg/Kg/d

2 años
Iniciar retirada progresiva IS y ES

NO ACTIVIDAD
CLÍNICA NI ANALÍTICA

MANTENER ESTEROIDES
A MENOR DOSIS POSIBLE

SUSPENDER IS

NO ACTIVIDAD
SUSPENDER ES

Terapia de Inducción-Mantenimiento GN Lúpica V

**TRATAMIENTO
ANTIPROTEINÚRICO**

ESTEROIDES
1mg/K/d máximo 60 mg/d

CFM

**MMF
AMF**

**ANTICALCI-
NEURÍNICOS**

AZA

Ciclosporina
2-5 mg/Kg/d

Tacrolimus
0.1-0.2 mg/Kg/d

REMISIÓN

ESTEROIDES
5-10 mg/d (o menos)

+

MMF/AMF ó ACN ó AZA

Los pacientes con GN clase V que presenten en la biopsia criterios de GN clases III ó IV coexistentes, sean tratados como se indica para estos últimos tipos.

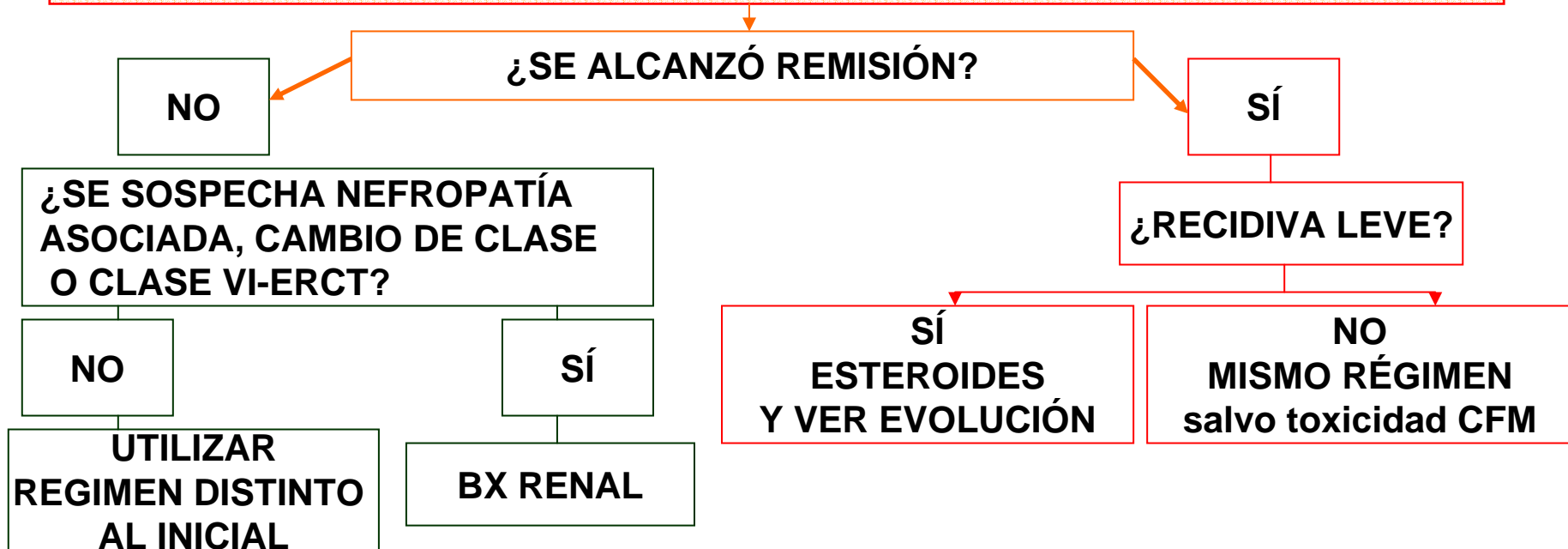
SITUACIONES ESPECIALES

- **EMBARAZO**
 - ANTICONCEPCIÓN
 - FÁRMACOS
 - EMBARAZO DE RIESGO → ¿CUÁNDO?
- **ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS**
- **GN LÚPICA VI-ERCT**
 - TRANSPLANTE RENAL
 - TRATAMIENTO SUSTITUTIVO

TRATAMIENTO DE RECIDIVAS

Recidiva leve	Recidiva moderada	Recidiva grave
<p>↑ hematíes en sedimento de <5 a >15, con ≥ 2 hematíes dismórficos en campo de gran aumento</p> <p>y/o</p> <p>reaparición de ≥ 1 cilindro hemático, leucocitaria (sin infección urinaria), o ambos</p>	<p>Si la creatinina basal es: <2 mg/dL, ↑ de 0.2-1 mg/dL >2 mg/dL, ↑ de 0.4-1.5 mg/dL</p> <p>y/o</p> <p>Si el cociente Pr/Cr es: <0.5, ↑ de ≥ 1 0.5-1, ↑ de ≥ 2, pero con incremento absoluto inferior a 5 >1, ↑ de 2 veces con cociente Pr/Cr <5</p>	<p>Si la creatinina basal es: <2 mg/dL, ↑ de >1 mg/dL ≥ 2 mg/dL, ↑ de >1.5 mg/dL</p> <p>y/o</p> <p>un cociente Pr/Cr >5</p>

**DESCARTAR OTROS PROCESOS ASOCIADOS
OPTIMIZAR RECOMENDACIONES Y TRATAMIENTO DE BASE**



TRATAMIENTO DE LAS FORMAS RESISTENTES

DESCARTAR OTROS PROCESOS ASOCIADOS
OPTIMIZAR RECOMENDACIONES Y TRATAMIENTO DE BASE

INCAPACIDAD PARA CONSEGUIR
REMISIÓN CON TRATAMIENTO ADECUADO

Esquema terapéutico de inducción alternativo

INCAPACIDAD PARA CONSEGUIR REMISIÓN

ALTERNATIVAS: IgG / ACN / RTX/ MMF+ACN

Valorar bx renal para excluir

- Cambio de patrón histológico
- Glomeruloesclerosis avanzada

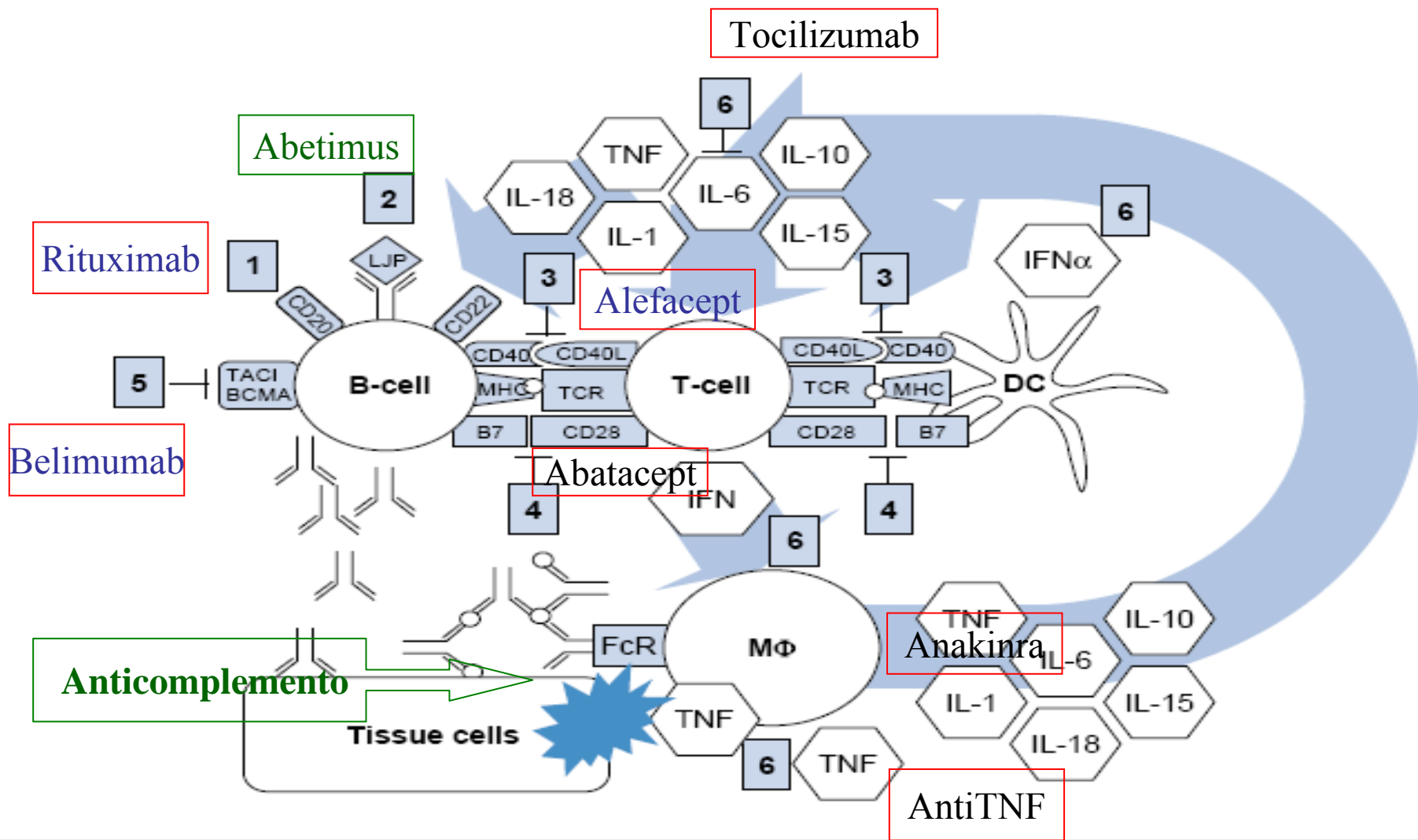
Cambio de patrón histológico
TRATAMIENTO ADECUADO

Glomeruloesclerosis avanzada
MINIMIZAR INMUNOSUPRESIÓN

NUEVAS TERAPIAS

- **Inmunoadsorción**
- **Aféresis.**
- **Retinoides**
- **Transplante MO**
- **Transplante stem cells**
- **Terapia inmunoablativa**
- **Ciclofosfamida megadosis**
- **Fludarabina**
- **Cladribine**
- **Clorambucilo**
- **Mizoribine**
- **Talidomida / Lenalinomida**
- **Dehidroepiandrosterona**

- **Inmunoglobulinas**
- **Recambio plasmático.**
- **Leflunomida**
- **Calcineurínicos**
 - **Ciclosporina A**
 - **Tacrolimus**
 - **Rapamicina**
- **Anticuerpos TNF**
- **Anti Bliss**
- **AntiCD20**
- **Autovacunación**
 - **Mediado por péptidos.**
 - **Mediada por pseudovirus.**



- | | |
|--|--|
| 1.- Anti-antígenos de superficie | 4.- Interacción de presentación antigénica |
| 2.- Tolerancia antigénica | 5.- Anti-idiotipo |
| 3.- Bloqueo de coestimulación linfocitaria | 6.- Anti-citocinas |

Full Text View

[Tabular View](#)

[Study Results](#)

[Related Studies](#)

A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rituximab in Subjects With ISN/RPS Class III or IV Lupus Nephritis (LUNAR)

First Received: January 24, 2006 Last Updated: February 1, 2010 [History of Changes](#)

Sponsor:	Genentech
Information provided by:	Genentech
ClinicalTrials.gov Identifier:	NCT00282347

▶ Purpose

This is a Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of rituximab in combination with MMF compared with placebo in combination with mycophenolate mofetil (MMF) in subjects diagnosed with ISN/RPS 2003 Class III or IV Lupus Nephritis.

Condition	Intervention	Phase
Lupus Nephritis	Drug: corticosteroids Drug: methylprednisolone Drug: mycophenolate mofetil Drug: placebo Drug: rituximab	Phase III

Study Type: Interventional
 Study Design: Allocation: Randomized
 Control: Placebo Control
 Intervention Model: Parallel Assignment
 Masking: Double Blind (Subject, Investigator)
 Primary Purpose: Treatment

Official Title: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rituximab in Subjects With ISN/RPS Class III or IV Lupus Nephritis

Resource links provided by NLM:

Drug Information available for: [Prednisolone](#) [Prednisolone acetate](#) [Depo-medrol](#) [Medrol veriderm](#) [Methylprednisolone](#) [Mycophenolate mofetil hydrochloride](#) [Mycophenolate Mofetil](#) [Rituximab](#) [Prednisolone sodium phosphate](#) [Prednisolone Sodium Succinate](#) [Methylprednisolone Sodium Succinate](#) [Methylprednisolone hemisuccinate](#) [6-Methylprednisolone](#) [Corticosteroids](#)

► Outcome Measures

1. Primary: Proportion of Participants Who Achieve a Renal Response [Time Frame: 52 weeks]

[Hide Outcome Measure 1](#)

Measure Type	Primary
Measure Title	Proportion of Participants Who Achieve a Renal Response
Measure Description	Renal response, evaluated at 52 weeks, will be categorized in one of the three following mutually exclusive categories: Complete renal response (CRR); Partial renal response (PRR); No clinically significant response (NR)
Time Frame	
Safety Issue	

Population Description

Explanation of how

No text entered.

Reporting Groups

	Description
Rituximab	Rituximab methylprednisolone
Placebo	Placebo

Measured Values

Number of Participants [units: participants]
Proportion of Participants [units: percentage]
CRR
PRR
NR

Statistical Analysis 1

Groups [1]	All
Method [2]	Wilcoxon (Mann-Whitney)
P Value [3]	0.5538

[1] Additional

No text entered.

[2] Other relevant

No text entered.

[3] Additional information, such as whether or not the p-value is adjusted for multiple comparisons and the a priori threshold for statistical significance:
two-sided p-value

Measured Values

	Rituximab	Placebo
Number of Participants Analyzed [units: participants]	72	72
Proportion of Participants Who Achieve a Renal Response [units: percentage]		
CRR	26.4	30.6
PRR	30.6	15.3
NR	43.1	54.2

Statistical Analysis 1 for Proportion of Participants Who Achieve a Renal Response

Groups [1]	All groups
Method [2]	Wilcoxon (Mann-Whitney)
P Value [3]	0.5538

2. Secondary: Change in C3 and C4 Complement Levels From Baseline [Time Frame: 52 weeks]

Results not yet posted. Anticipated Posting Date: 04/2010 Safety Issue: No

Full Text View

Tabular View

No Study Results Posted

Related Studies

A Study of Belimumab in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) (BLISS-52)

This study has been completed.

First Received: January 17, 2007 Last Updated: September 22, 2009 [History of Changes](#)

Sponsor:	Human Genome Sciences
Collaborator:	GlaxoSmithKline
Information provided by:	Human Genome Sciences
ClinicalTrials.gov Identifier:	NCT00424476

► Purpose

The purpose of this study is to evaluate the efficacy, safety, tolerability, and impact on quality of life of two different doses of belimumab administered in addition to standard therapy in subjects with active SLE disease.

Condition	Intervention	Phase
Systemic Lupus Erythematosus	Drug: belimumab Drug: Placebo	Phase III

Study Type: Interventional
 Study Design: Allocation: Randomized
 Control: Placebo Control
 Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study
 Intervention Model: Parallel Assignment
 Masking: Double Blind (Subject, Investigator)
 Primary Purpose: Treatment

Official Title: Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 52-Wk Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE)

Resource links provided by NLM:

[MedlinePlus](#) related topics: [Autoimmune Diseases](#) [Lupus](#)

Drug information available for: [Belimumab](#)

- **Miguel Angel Frutos**
- **Carlos Quereda**
- **Manuel Praga**
- **Francisco Rivera**
- **Alfons Segarra**
- **Gerard Espinosa**
- **Juan Jiménez Alonso**
- **Lucio Pallarés**
- **Guillermo Ruíz Irastorza**
- **Angel Robles**

