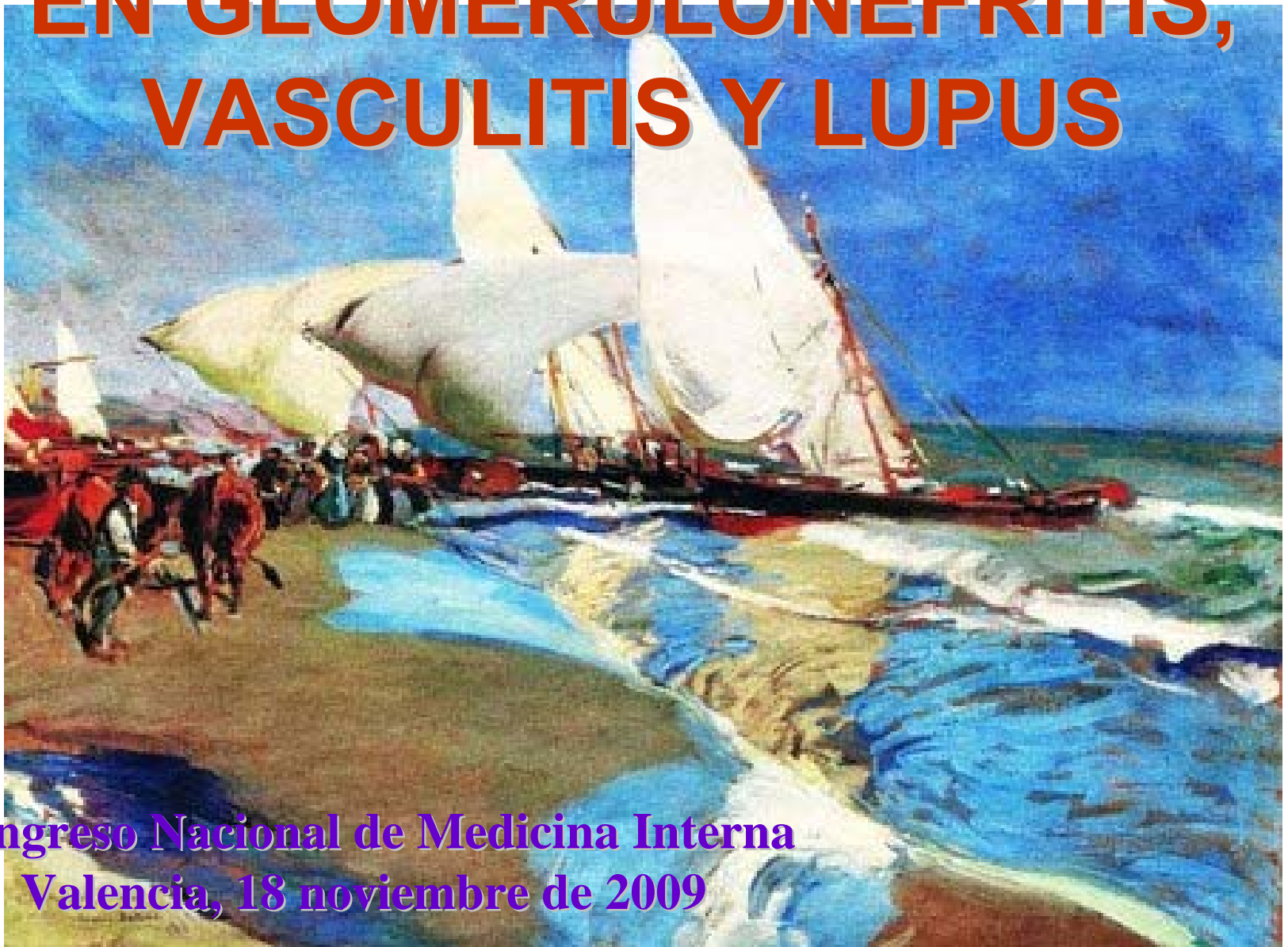


NOVEDADES TERAPÉUTICAS EN GLOMERULONEFRITIS, VASCULITIS Y LUPUS



Congreso Nacional de Medicina Interna
Valencia, 18 noviembre de 2009

Austin HA, Klippel JH, Balow JE, Le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH, Decker JL. Therapy of lupus nephritis: controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. N Engl J Med. 314: 614-619, 1986.

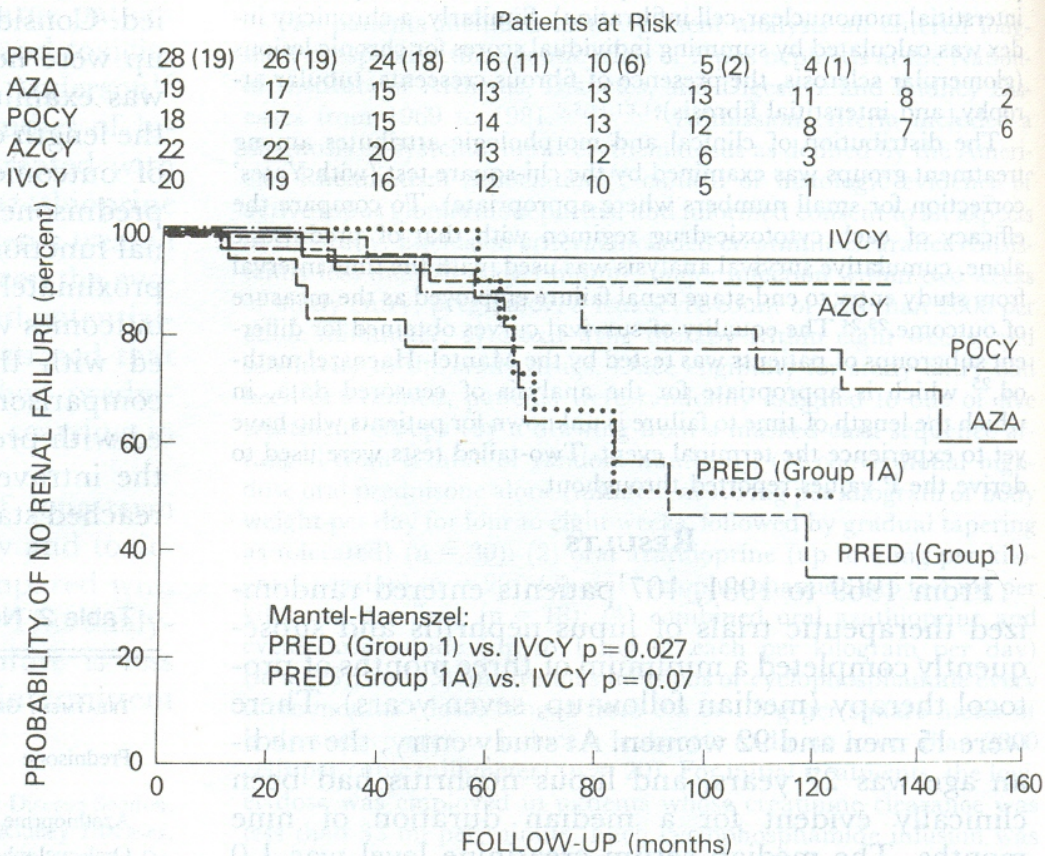


Figure 1. Probability of Maintaining Life-Supporting Renal Function in 107 Patients with Active Lupus Nephritis, According to Treatment Group.

PRED denotes prednisone, AZA azathioprine, PO CY oral cyclophosphamide, AZCY combined oral azathioprine and cyclophosphamide, and IVCY intravenous cyclophosphamide. Under the heading "Patients at Risk," numbers in parentheses refer to Group 1A. The 95 percent confidence limits at seven years (median follow-up) for Groups 1, 1A, and 2 to 5 were 0.83 to 0.35, 0.84 to 0.26, 0.98 to 0.58, 1.00 to 0.62, 1.00 to 0.76, and 1.00 to 0.84, respectively.²³

Nefrítis Lúpica

	Grupos (%)				
COMPLICACIONES	1.Pred	2.AZA	3.CFo	4.AZA-CF	5.CFiv
Infecciones graves	25	11	17	14	10
Herpex zoster *	7	11	33	32	25
Cistitis hemorrágica ☒	0	0	17	14	0
Cáncer	0	1	17	0	0
Menopausia precoz ♦	8	18	71	53	45
Muerte	11	11	11	14	15

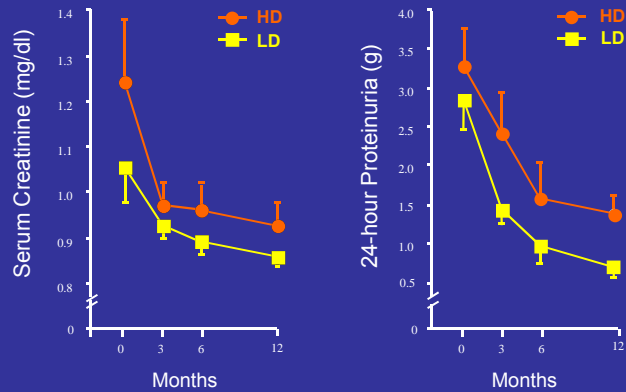
* p<.05 grupos 1 y 2 vs 3, 4 y 5

☒ p<.01 grupos 1, 2 y 5 vs 3 y 4

♦ p<0.01 grupos 1 y 2 vs 3, 4 y 5

NIH. N Engl J Med 1986;314:614-619

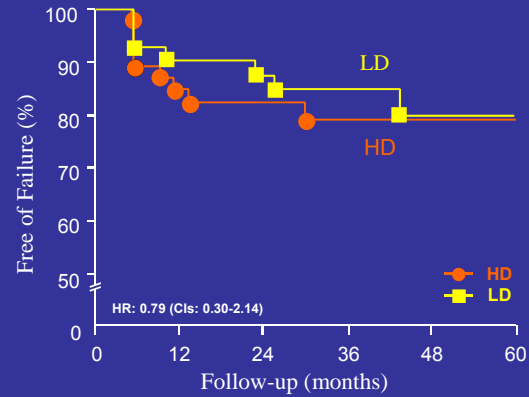
ELNT



$p < 0.005$ for « repeated measures » analyses (ANOVA)
 $p > 0.05$ for « between groups » comparisons

Houssiau *et al.*, *Arthritis Rheum*, 2002

ELNT – Fracaso Tratamiento



Houssiau *et al.*, *Arthritis Rheum*, 2002

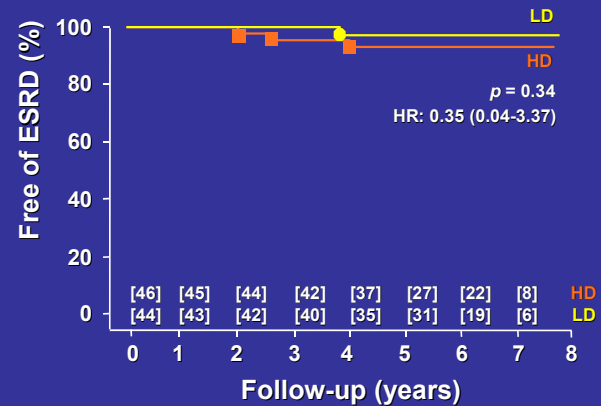
ELNT – infecciones severas

Adverse event	All (n = 89)	HD IV CPM (n = 45)	LD IV CPM (n = 44)
Severe infections (n patients)	15	10	5
Episodes	24	17	7
Type			
Pneumonia	7	4	3
Other bacterial inf.	6	5	1
Cytomegalovirus	4	3	1
Herpes zoster	7	5	2

UCL

Houssiau *et al.*, *Arthritis Rheum*, 2002; 46: 2121-2131

ELNT – Seguimiento a largo plazo



Houssiau *et al.*, *Arthritis Rheum*, 2004; 50: 3934-3940

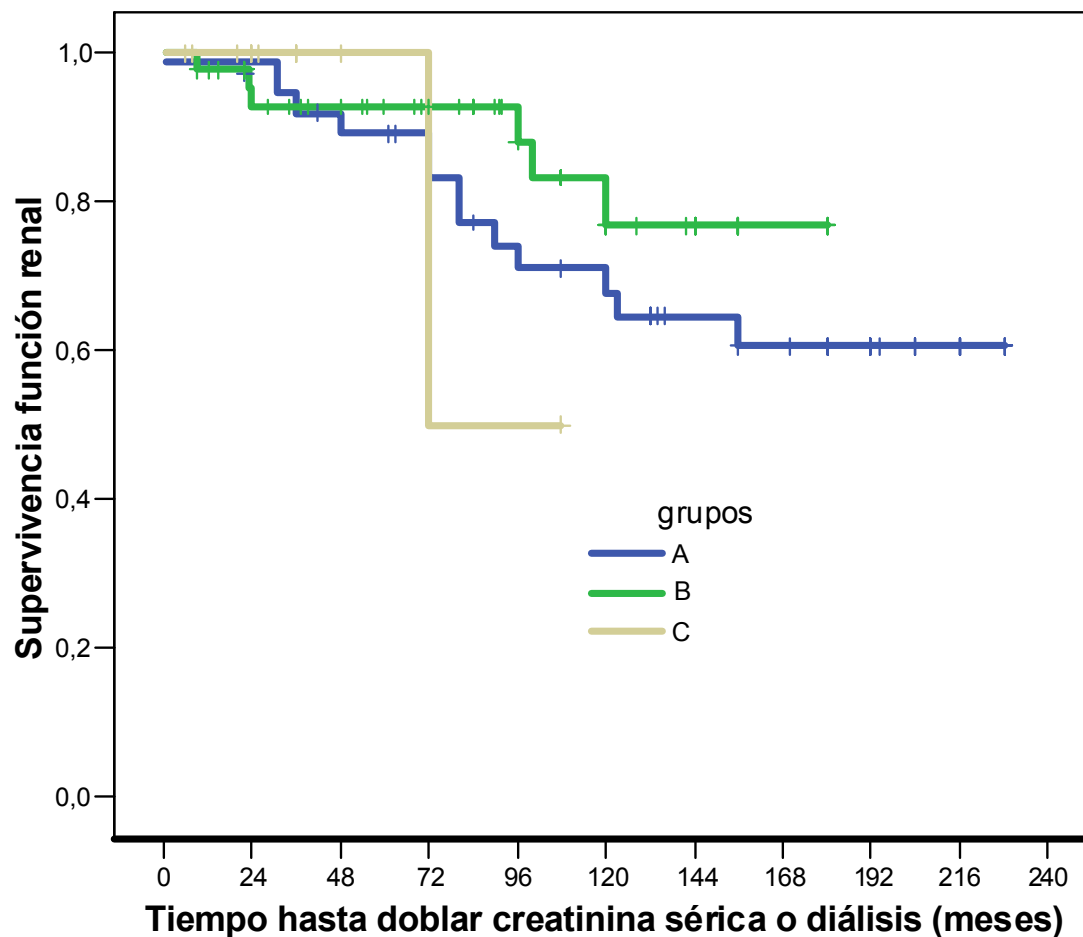


ORIGINALES

Ciclofosfamida intravenosa en nefritis lúpica: veinte años reduciendo dosis

M. A. Frutos¹, A. Martín Gómez¹, E. de Ramón², M. T. Camps², A. Valera⁵, I. García³ y A. Fernández Nebro⁴

¹Nefrología. ²Medicina Interna. ³Anatomía Patológica. ⁴Reumatología. Hospital Universitario Carlos Haya. ⁵Nefrología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria.



Razones que justifican nuevos inmunosupresores y nuevas estrategias en nefritis lúpica



- **Toxicidad por ciclofosfamida en terapias prolongadas.**
- **Evidencias de que nuevas estrategias terapéuticas con inmunosupresores disminuyen la exposición prolongada a ciclofosfamida.**
- **Supervivencia renal inadecuada en algunos grupos raciales.**

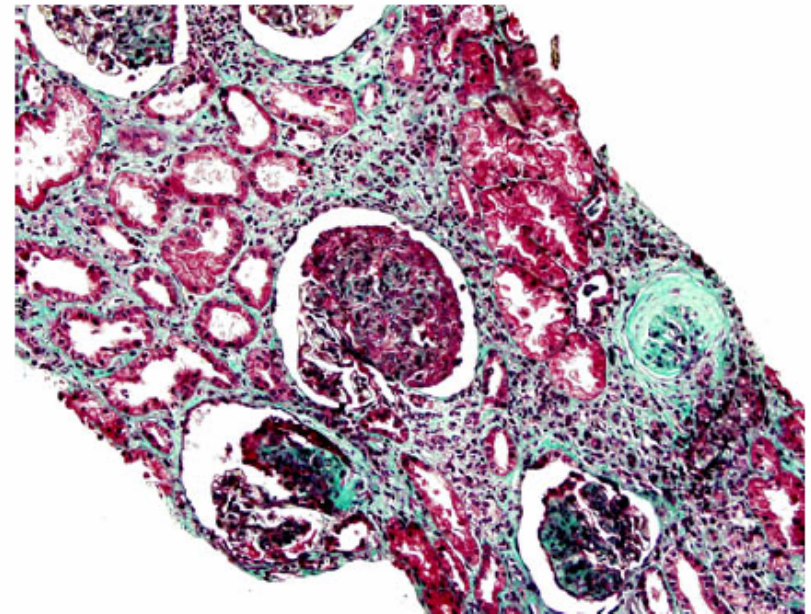
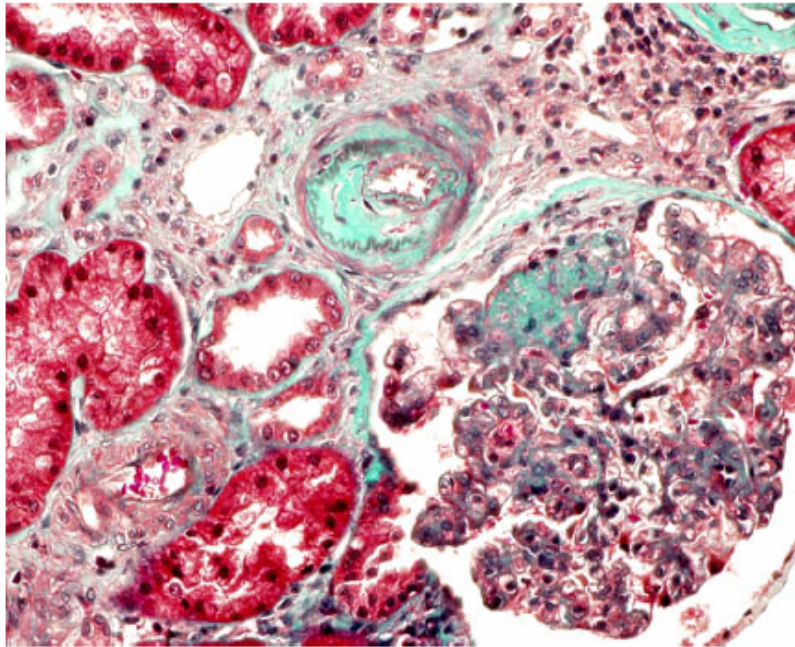
Ante un nuevo paciente con nefritis lúpica severa ¿qué nos debe preocupar?

- **Que viva.**
- **Que conserve la función renal.**
- **Que no tenga recidivas de la enfermedad.**
- **Que no sufra efectos indeseables por la medicación.**
- **Que alcance buena calidad y cantidad de vida.**
- **Que conserve la fertilidad.**

Factores pronósticos evolución nefritis lúpica

- **Raza: Afro-Americanos → peor.**
- **Nivel socio-económico bajo → peor.**
- **Hipertensión de difícil control.**
- **Comienzo agudo, severo y con Insuficiencia Renal.**
- **Proteinuria elevada.**
- **Biopsia con elevados índices de cronicidad (Austin)**
- **Recidivas de nefritis lúpica.**
- **Mal seguimiento terapéutico.**
- **Mala respuesta inicial al tratamiento.**
- **Retraso en iniciar tratamiento.**

Lupus Eritematoso Sistémico Esclerosis Progresiva tras brotes repetidos



Chronicity Lesions Index (CI)

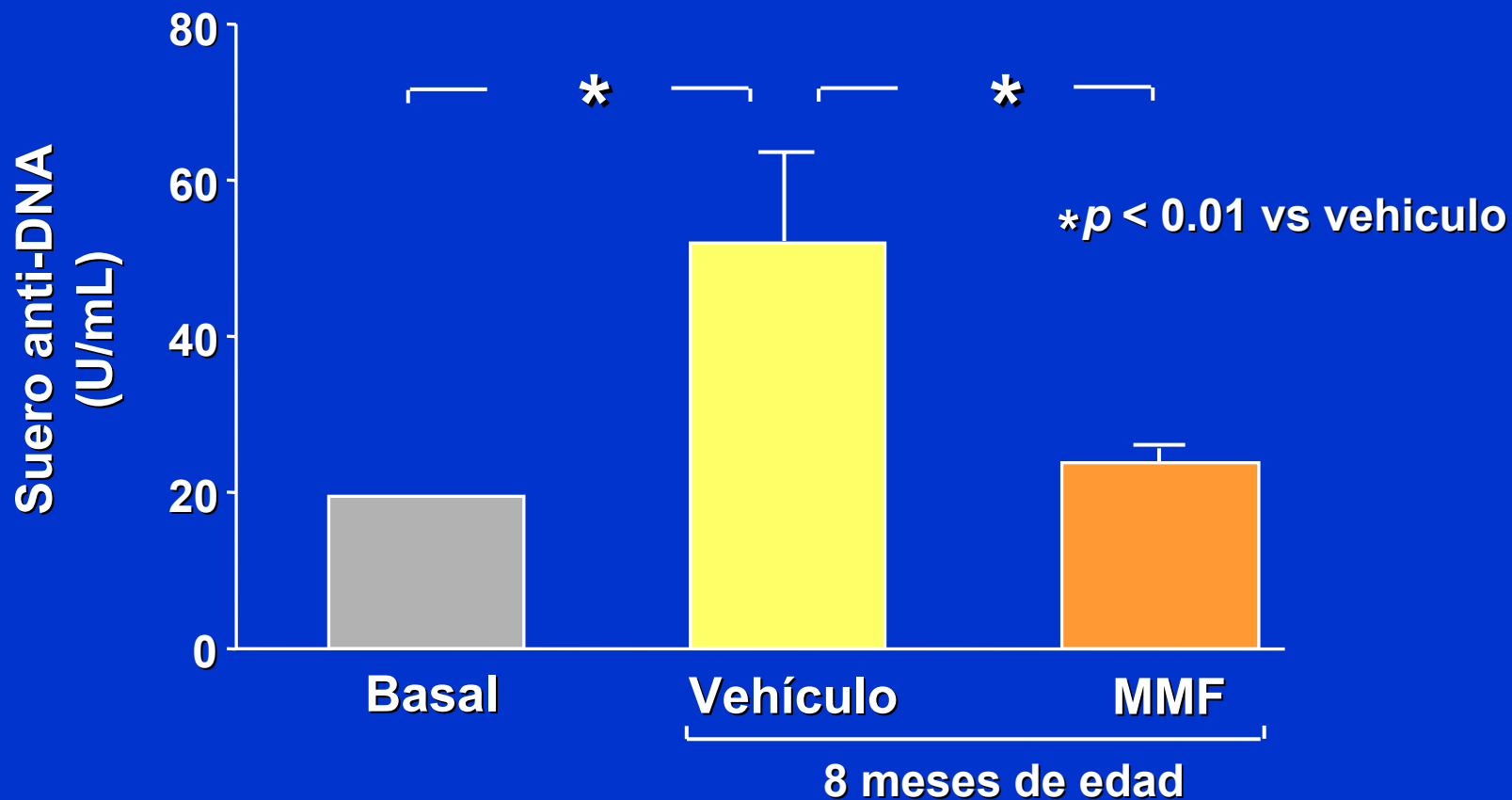
**Glomerulosclerosis, Glomerular scars, Fibrous crescents,
Tubular atrophy, Interstitial fibrosis**

Hot points

- Nefritis lúpica se presenta en el **60%** de adultos con LES.
- Incidencia variable según edad, género, raza, etnia. Mayor gravedad en negros e hispanos (factores genéticos y socioeconómicos).
- **Ciclofosfamida** iv en pulsos mensuales tratamiento efectivo en fase aguda. **INDUCCIÓN**. y en pulsos trimestrales como **MANTENIMIENTO**, aunque con EA corto y largo plazo.
- **Azatioprina** mejor perfil tolerancia como fármaco en **MANTENIMIENTO** que Ciclofosfamida.
- **Micofenolato** surge como fármaco de utilidad combinando buen perfil de respuesta / EA tanto en **INDUCCIÓN** como en **MANTENIMIENTO**.

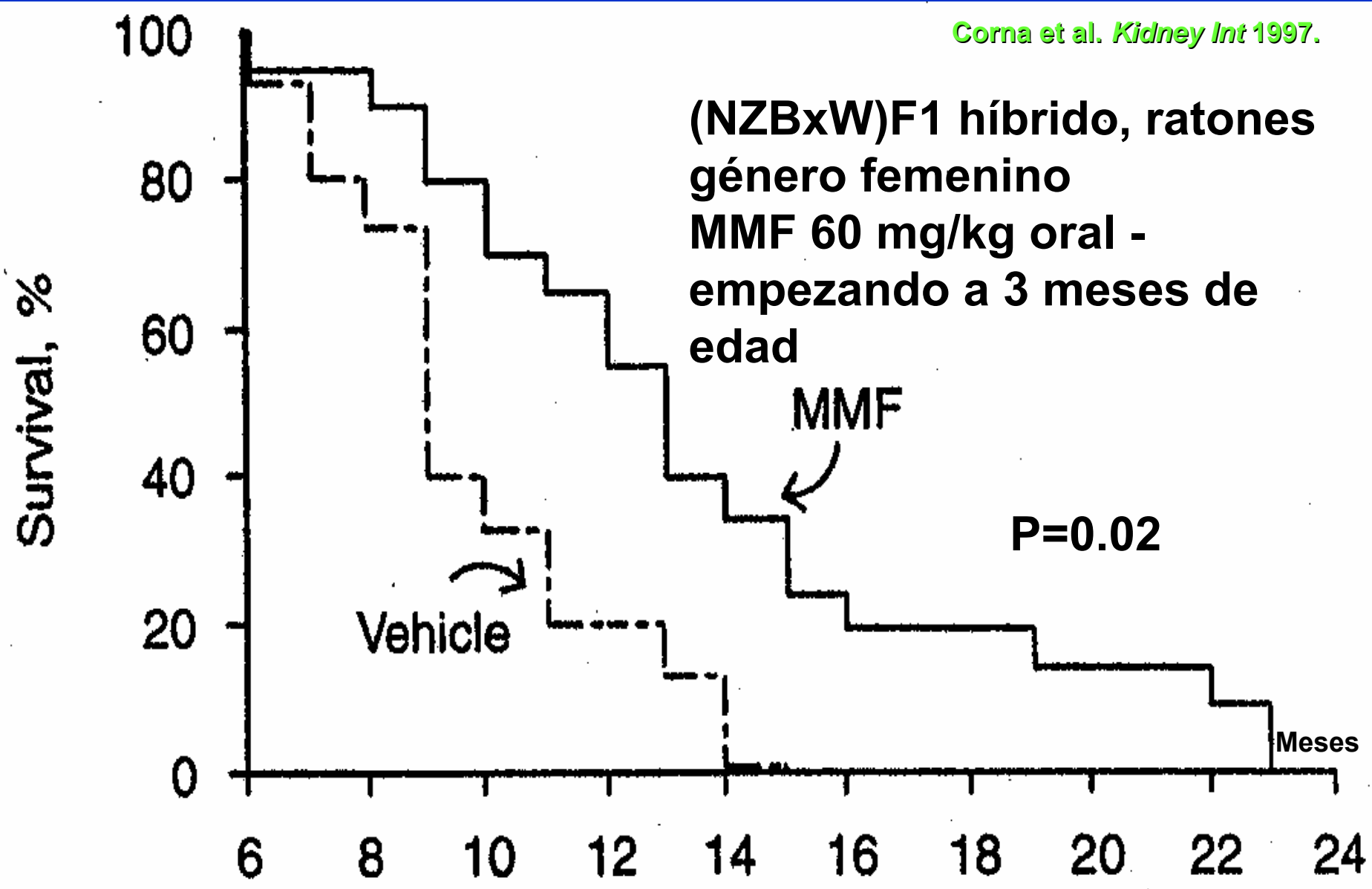
MMF disminuye la producción de anti-DNA en ratones con lupus autoinmune

- (NZBxW)F1 híbrido género femenino
- MMF 60 mg/kg p.o. - empezando a los 3 meses de edad



MMF limita el daño renal y prolonga la vida en ratones con lupus autoinmune

Corna et al. *Kidney Int* 1997.



Micofenolato y Riñón

- **MMF** (CellCept®) $\xrightarrow{\text{Hígado}}$ **MFA** $\xleftarrow{\hspace{1.5cm}}$ **MFS** (Myfortic®)
- MFA inhibe inosin monofosfato que es necesaria en la síntesis de ac. nucleicos
- MFA bloquea la formación de linfocitos B y T.
- MFA al no ser un fármaco citotóxico como la ciclofosfamida, tiene un mejor perfil de tolerancia.
- Además, **MFA no es nefrotóxico** e incluso mejora la función renal al regresar fibrosis y lesiones cicatriciales desencadenadas tras eventos agudos.
- Los principales EA de **MFA** son digestivos (diarrea, náuseas), hematológicos (leucopenia y anemia) y podría tener efectos teratogénicos por lo que se deben evitar gestaciones.

Nefritis lúpica: abordajes terapéuticos secuenciales con inmunosupresores

INDUCCION

Micofenolato

Ciclofosfamida

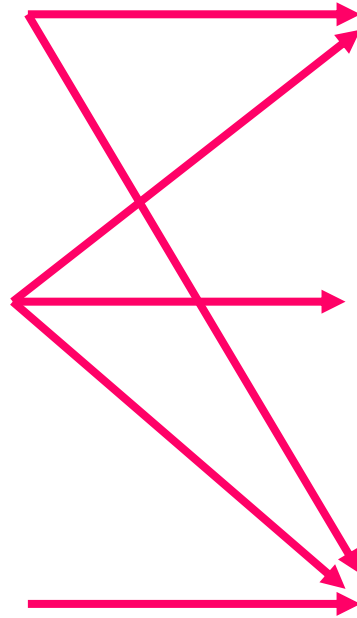
Azatioprina

MANTENIMIENTO

Micofenolato

Ciclofosfamida

Azatioprina



Austin HA et al. NEJM 1986; Chan TM et al. NEJM 2000; Chan TM, et al. JASN 2005; Houssiau F, et al. Arthritis Rheum 2002; Contreras G, et al. NEJM. 2004; Ginzler EN et al. NEJM 2005.

RCT con MMF en nefritis lúpica

ESTUDIO	PACIENTES	TRATAMIENTO	INDICACION	RESULTADOS	EFECTOS ADVERSOS (EA)
Chan TM et al (2000)	Chinos (Tipo IV) (n=42)	MMF (2 g/día durante 6 m seguido de 1 g día otros 6 m) mas esteroides. CF oral (2,5 mg/Kg/día 6 meses, seguido de 1,5 mg/kg/día 6 m) mas esteroides	Inducción y mantenimiento	Sin diferencias significativas para RC, RP o recidivas a 1 año.	Infecciones: similar incidencia a 1 año
Chan TM et al (2005)	Chinos (Tipo IV) (n=64)	Idem como arriba. (mas casos y mas tiempo)	Inducción y mantenimiento	Incidencia similar para IRC, recidiva y mortalidad ambos grupos a 5 años.	Menores EA con MMF
Hu W et al (2002)	Chinos GN tipo IV (n=46)	MMF ó CF iv 6 meses.	Inducción	Px con MMF menos proteinuria y sedimento N con mayor descenso actividad LES	Menores EA con MMF
Contreras et al (2004)	EEUU. (Afroam + hispanos) (n=59)	Inducción igual (CFiv + esteroides). Randomización a CFiv trimestral; Aza (1-3 mg/Kg), MMF (0,5 – 3 g/día)	Mantenimiento	MMF y AZA menores muertes o evolución a IRC y menores recidivas.	EA mas frecuentes con CF
Ginzler EM et al. (2005)	EEUU > 50% Afroam. (n=140)	CFiv 6 meses más esteroides ó MMF mas esteroides. Crossover 3º mes MMF (8%), CF (20%)	Inducción	Con MMF menor tasa fracaso. <u>Mayor nº RC (22,5%) vs CF (5,8%)</u> Y de RP a 6 meses.	EA de menor gravedad con MMF
Aspreva (ALMS) 2009)	Asia, EEUU, Canadá, LAmérica, Europa (n=370)	MMF (3 g/día) más prednisona 6 meses, ó CFiv (0,5-1.0 g/m2) mas prednisona.	Inducción (mantenimiento, en curso)	RC y estabilización o mejoría Crs igual ambos grupos. <u>MMF mas eficaz en ciertos grupos étnicos</u>	Tasas similares de EA y mortalidad en ambos grupos.

RC: remisión completa; RP: Remisión parcial; CF: ciclofosfamida; MMF: micofenolato;

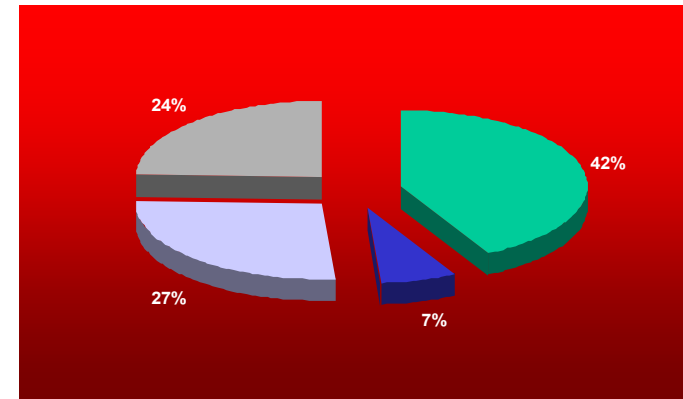
Eficacia global y por razas

	MMF	CF iv	OR
Respuesta todos	104 (56,2%)	98 (53,0 %)	1.2 (0.8-1.8); p=0.58
Respuesta caucasianos	42 (56%)	39 (54,2%)	1.1 (0.6-2.1); p=0.83
Respuesta asiáticos	33 (53,2%)	39 (63,9%)	0.6 (0.3-1.3); p=0.24
Respuesta otros (negros y mix)	29 (60,4%)	20 (38,5%)	2.4 (1.1-5.4); p=0.033
Hispánicos (post hoc analysis)	39 (60,9%)	26 (38,8%)	2.5 (1.2-5.1); p=0.011

Micofenolato en nefritis lúpica

Experiencia Carlos Haya. Málaga

- 31 pacientes (86,1% mujeres) de $36,6 \pm 11,3$ años.
- 44 brotes de actividad
- MF 1822 ± 465 mg/día
- **Administrado por:**
 - Inducción: 29 (66%)
 - Mantenimiento: 15 (34%)
- Mediana duración tratamiento: 23,7 m.
- **RC: 27 (61,4%); RP: 4 (9,1%);**
- **NR: 5 (11,4%); Insuf. seguimiento: 8 (18,2%)**

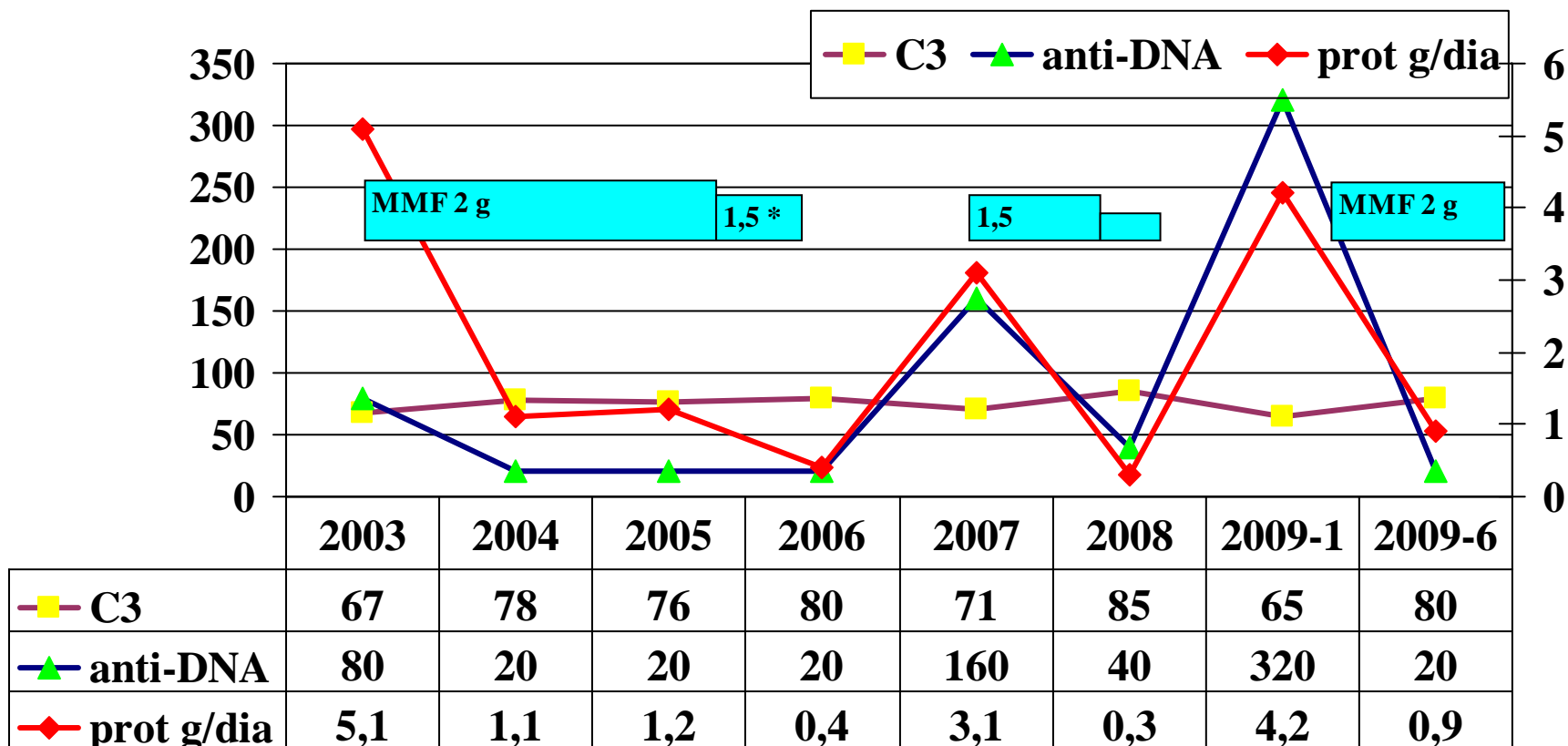


- **EA:** Pancreatitis severa (1)
- Herpes zoster (3)
- Leishmaniasis (2)
- Neutropenia febril (2)
- Trastornos digestivos leves (9)

	Inicio	Final (24º mes)
Proteinuria (g/día)	$3,4 \pm 3,2$	$1,2 \pm 1,5$ *
Crs (mg/dl)	$1,1 \pm 0,68$	$0,84 \pm 0,39$ **

Tratamiento Micofenolato largo plazo

Mujer: LMM. GN lúpica tipo III. FN: 1968



* Gestación y aborto

SUCCESSFUL TREATMENT OF CLASS V+IV LUPUS NEPHRITIS WITH MULTITARGET THERAPY.

n=40	6 meses		9 meses	
	RC	RP	RC	RP
Ester+Tacrol+MF	50%	40%	65%	30%
Ester+CF iv	5 %	40%	15%	40%

Bao et al. J Am Soc Nephrol 19: 1842, 2008

Protocolos tratamiento actual Nefritis lúpica

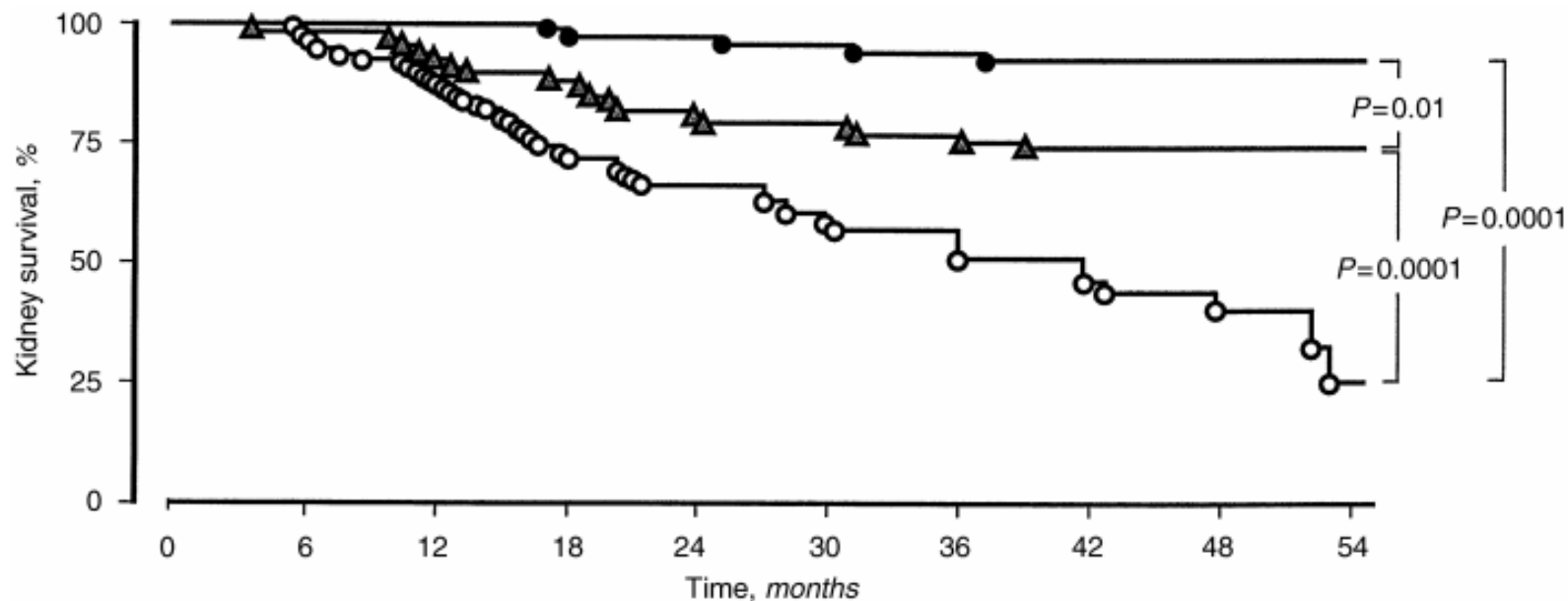


Hospital Regional Universitario
CARLOS HAYA
 Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

SITUACION	Esteroide	CF iv	Micofen. (MF)	Combinado (MF + Tacr)	Rituximab
BR Tipos III, IV, V, GFR > 30 ml/min	3 pulsos de 500 mg * + 1mg/Kg	NO	MMF 2000 ó 1440 mg MFS	NO	NO
Si GFR < 30 ml/min y Tipo IV	3 pulsos de 500 mg + 1mg/Kg	500 mg iv * 4	SI a contin.	NO	NO
REFRACTARIEDAD	NO	CF iv ↔	MF	3ª opción	2ª opción
RECAEDORES	NO	NO	SI	2ª opción	3ª opción

*** Solo si proteinuria nefrótica**

Ruggenti y cols. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. *Kidney Internat.* 53:1209-1216, 1998



Number of patients per tertile

Lowest	117	106	102	56	51	42	31	19	14	5
Middle	118	106	91	58	51	39	34	27	19	9
Highest	117	97	81	43	32	24	19	13	10	2

Progression to end-stage renal failure per tertile of baseline urinary protein excretion rate. Symbols are: (●) lowest; (▲) middle; (○) highest tertile.

Antiproteinuric Response to Dual Blockade of the Renin-Angiotensin System in Primary Glomerulonephritis: Meta-analysis and Metaregression. American Journal of Kidney Diseases, 2008

- **13 RCT (n= 425) edades 25-60 años.**

Significativo descenso de la proteinuria, bloqueo dual vs ACEI (-0.60g/día, $p < 0.001$) vs ARB (-0.54g/día, $p = 0.01$)

Relación con valores iniciales de proteinuria.

Igual efectividad en GN IgA como el resto de GN primarias.

No cambios en GFR.

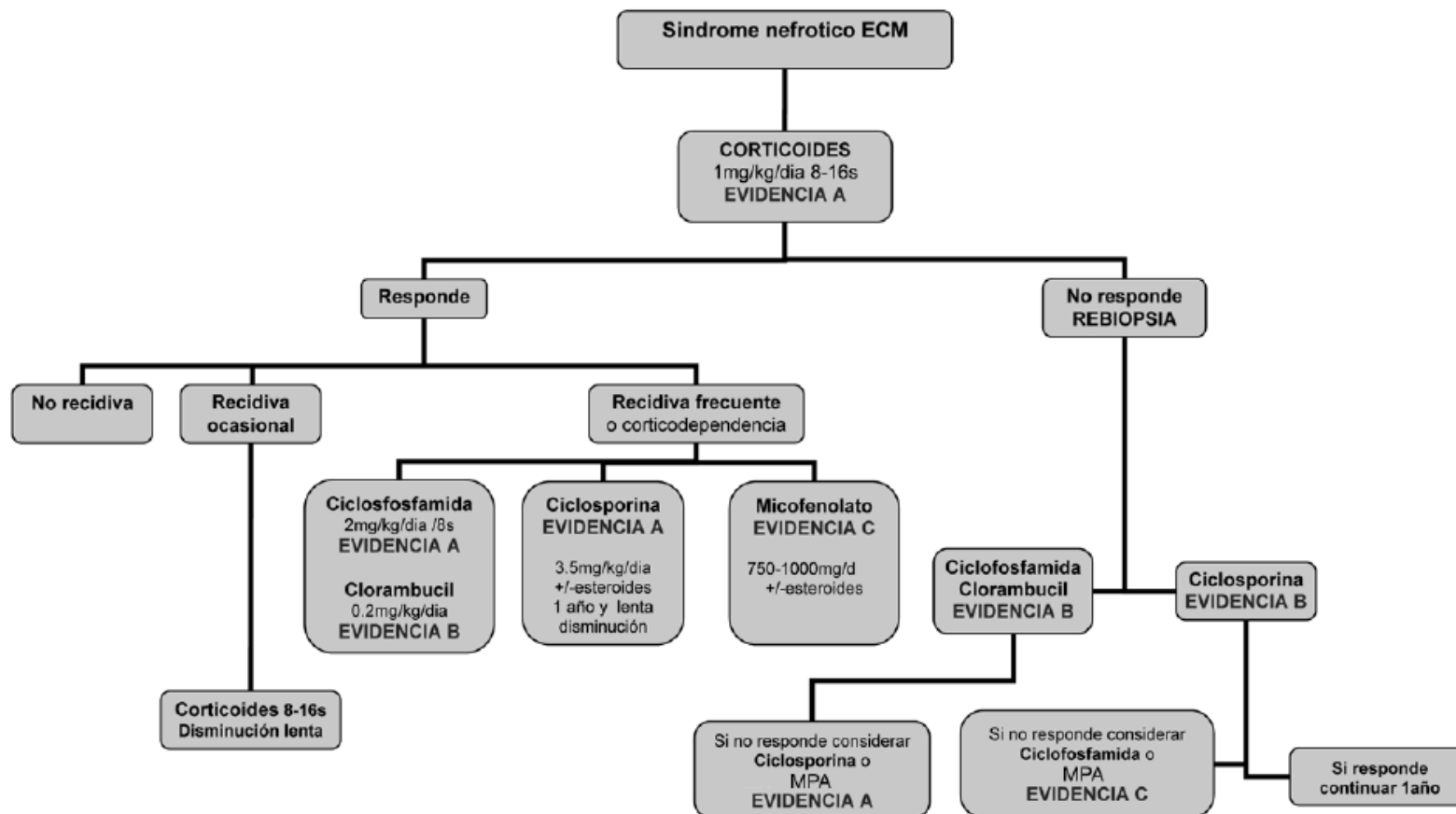
Incremento ligero del K^+ sérico 0.1mEq/L vs ACEI y 0.19 mEq/L vs ARB.

Tratamiento dual mayor respuesta antiproteinúrica y relacionada con valores de proteinuria basal.

There are still uncertainties regarding the safety of combination therapy, however, particularly in elderly patients and those with advanced kidney disease. More studies are needed before dual blockade can be widely recommended for all patients with chronic glomerulonephritis. G. Wolf. Nature Clinical Practice Nephrology (2008) 4, 474-475

R. Poveda*, G. Fernández-Fresnedo**, C. Bernis*** y M. A. Frutos****

*S. Nefrología, Hospital de Bellvitge, Barcelona. **S. de Nefrología, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander. *** S. de Nefrología, Hospital de La Princesa, Madrid. ****S. Nefrología, Hospital Carlos Haya, Málaga.



Sergio C.G. Varón. FN: 08.08.1971

Primer episodio SN 1973 (corticosensible/corticodependiente) + 8 sem. CF oral (RC)

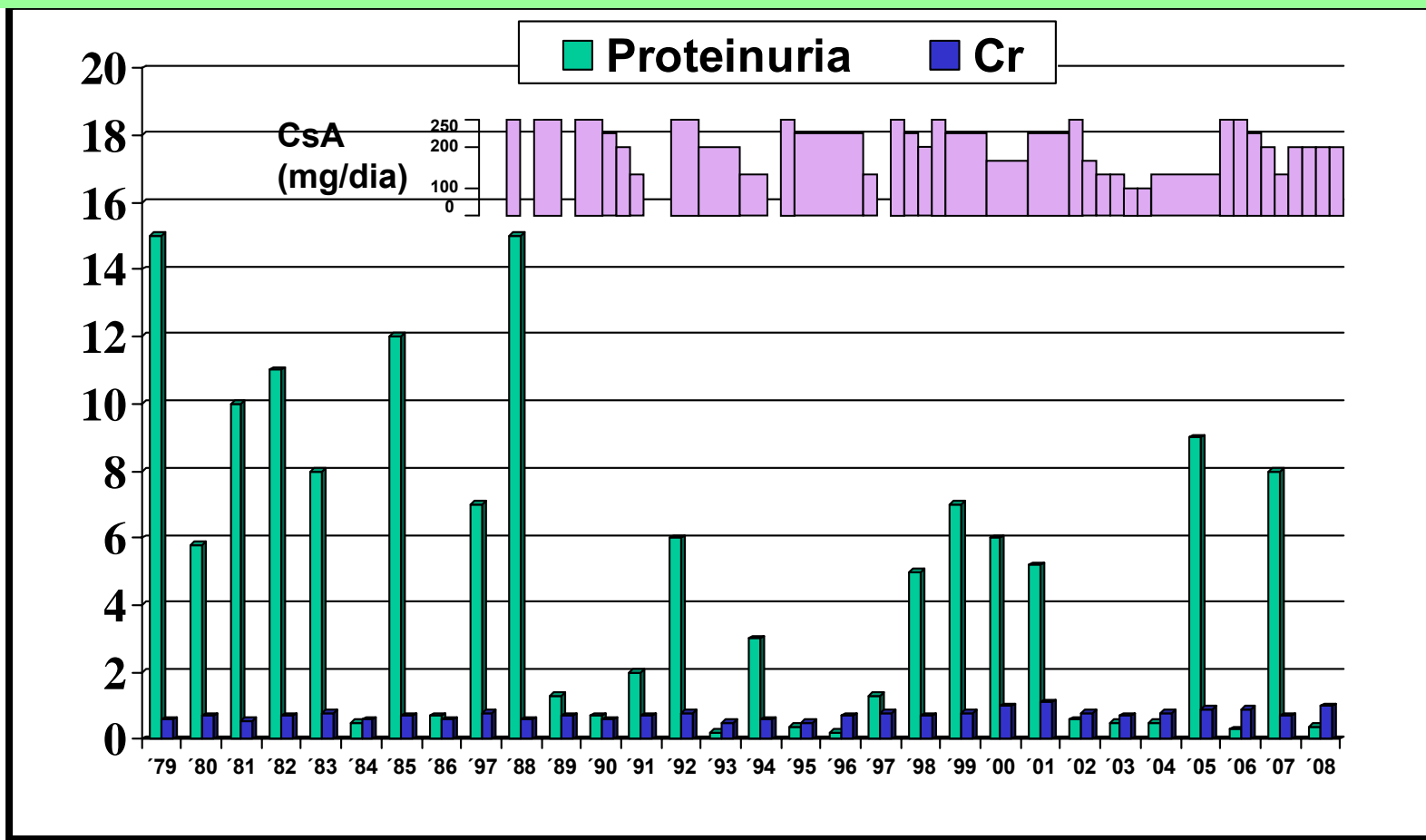
1ª BR: ECM (1985) + 8 sem. Clorambucil (RC)

2ª BR: Mesangial IgM (1988)

Inicio CsA: 1988 (RC)

Brotos SN pre-CsA: 1 cada 7,5 meses.

Brotos SN post CsA: 1 cada 22 meses. Brotos con dosis plenas, con dosis bajas, con CsA+P.



Actualmente: Talla: 157 cm; Peso: 77 Kg; Normotenso, GFR 90 ml/min; EA: Fractura vertebral. CsA: 200 mg/dia; Prednisona 5 mg/48 horas. Irbesartan: 150 mg/dia.; Carbonato Calcico.

Efficacy and safety of ‘rescue therapy’ with mycophenolate mofetil in resistant primary glomerulonephritis—A multicenter study*

Alfons Segarra¹, M^a Luisa Amoedo², Jose M^a Martinez Garcia³, Salvador Pons⁴, Manuel Praga⁵, Elvira Izquierdo Garcia⁶, Juan Carlos Alonso⁷, Joan M. Gascó⁸, L. Pou⁹ and Luis Piera¹

Proteinuria durante 12 meses de seguimiento

	GNIgA (25)	GNM (21)	FSGS (22)	GNMP (15)	GNIgM (15)	Todos (98)
Remisión Completa, n (%)	3 (12)	0	2 (9)	0	2 (13)	7 (7,1)
Remisión Parcial, n (%)	12 (48)	11 (52)	10 (45)	7 (47)	6 (40)	46 (46,9)
Tiempo hasta RC/RP (días)	131 (66)	155 (65)	150 (68)	123 (41)	133 (54,2)	141 (61)
Proteinuria sin cambios, n (%)	10 (40)	10 (48)	10 (45)	8 (53)	7 (46)	45 (46)

Efficacy and safety of 'rescue therapy' with mycophenolate mofetil in resistant primary glomerulonephritis—A multicenter study*

Alfons Segarra¹, M^a Luisa Amoedo², Jose M^a Martinez Garcia³, Salvador Pons⁴, Manuel Praga⁵, Elvira Izquierdo Garcia⁶, Juan Carlos Alonso⁷, Joan M. Gascó⁸, L. Pou⁹ and Luis Piera¹

Remisión en relación GFR (ml/min)	> 60	< 60
GNM	80%	27%
FSGS	67%	40%
GNM	54%	0%
GNIgA	30%	0%

La monoterapia con micofenolato mofetil (media: 2 g/día) en pacientes con glomerulonefritis primitivas, que han sido refractarias a otros tratamientos, obtiene un moderado descenso en la proteinuria en el 50% de los pacientes que no tienen otras opciones terapéuticas.

La respuesta antiproteinuria fue mayor en los casos con síndrome nefrótico y filtrado glomerular conservado y precisa de un mantenimiento del fármaco.

EFECTOS ADVERSOS	n	%
Diarrea	25	26
Epigastralgia	7	7
Vómitos	6	6
Infecciones	6	6

Síndrome nefrótico en GN IgA

Pronóstico Bueno:

- Microhematuria persistente.
- Macrohematuria periódica.

Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy .

Reich H.N., Troyanov S., Scholey J.W. and Cattran D.C.
Journal of the American Society of Nephrology 18: 3177-3183, 2007

Pronóstico Malo:

- Hipertensión
- Proteinuria elevada
- Insuficiencia renal

La proteinuria fue el factor mas importante del descenso del GFR. Entre los 171 pacientes con < 1 g/dia de proteinuria mantenida, la perdida de GFR fue 90% mas lenta que la media. La tasa de pérdida de GFR se correlacionó con la proteinuria y aquellos con proteinuria > 3 g/dia (n=121) perdieron función renal 25 veces mas rápido que aquellos con proteinuria < 1 g/dia. Los pacientes que comenzaron con proteinuria > 3 g/dia y lograron remisión parcial tuvieron un curso similar a los pacientes que desde el principio tenían < 1 g/dia y evolucionaron mucho mejor que los que nunca alcanzaron remisión.

Combination therapy of prednisone and ACE inhibitor *versus*
ACE-Inhibitor therapy alone in patients with IgA nephropathy:
A randomized controlled trial

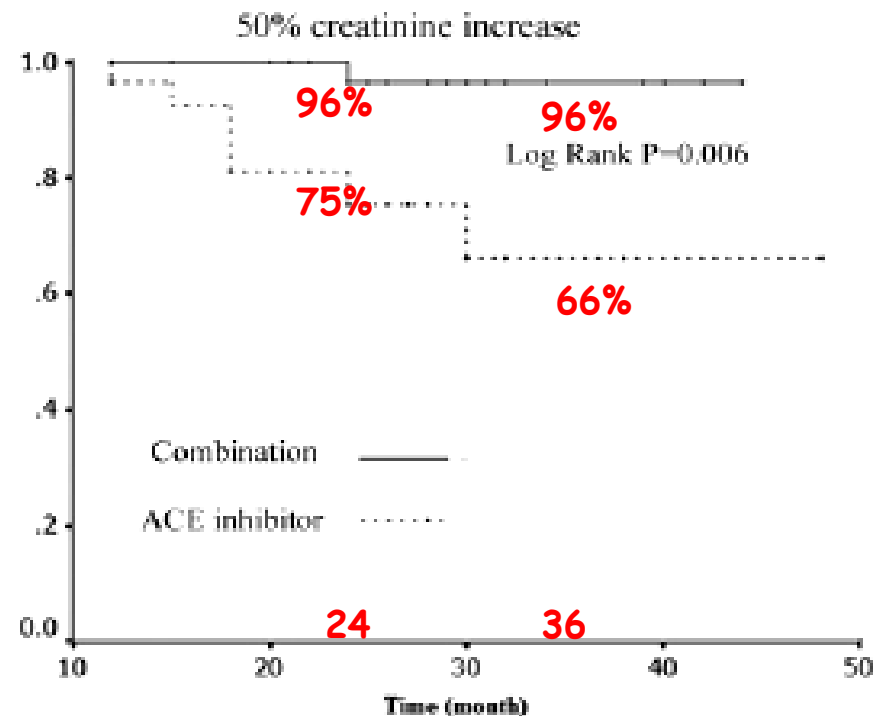
$n=63$, prospectivo randomizado, 48 meses:

Cilazapril (5 mg): **30 Ptx**

Cilazapril (5 mg)+(Esteroides 1 mg/Kg/d): **33 Ptx.**

	<u>ECAI</u>	<u>ECAI+P</u>
Edad	30.43±8.8	27.8 ±8.9
Crp	1.1 ±0.3	1.1 ±0.3
eGFR	101.5	101.2
Up	2.0 ±0.8	2.5 ±0.9
End point primario aumento 50% Crp y secundario 50% reducción proteinuria		

Reducción proteinuria a los 12 meses en 81% ECAI+P vs 58% ECAI (1.04 ±0.54 vs 1.57 ±0.86 g/d; P=0.01)



Mycophenolate mophetil treatment for IgA nephropathy: A meta-Analysis.

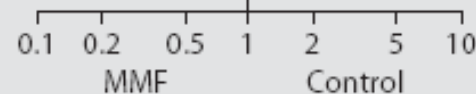
Review: Meta-analysis of MMF treatment for IgAN
 Comparison: 01 MMF versus control
 Outcome: 01 Decline in proteinuria

Study	MMF n/N	Control n/N	RR random 95% CI	Weight %	RR random (95% CI)
Chen et al. [5]	28/31	19/31		34.75	1.47 (1.09, 1.99)
Maes et al. [7]	14/21	11/13		32.75	0.79 (0.54, 1.15)
Frisch et al. [8]	3/17	2/15		8.71	1.32 (0.25, 6.88)
Tang et al. [6]	16/20	6/20		23.79	2.67 (1.32, 5.39)
Total	89	79		100.00	1.37 (0.79, 2.38)

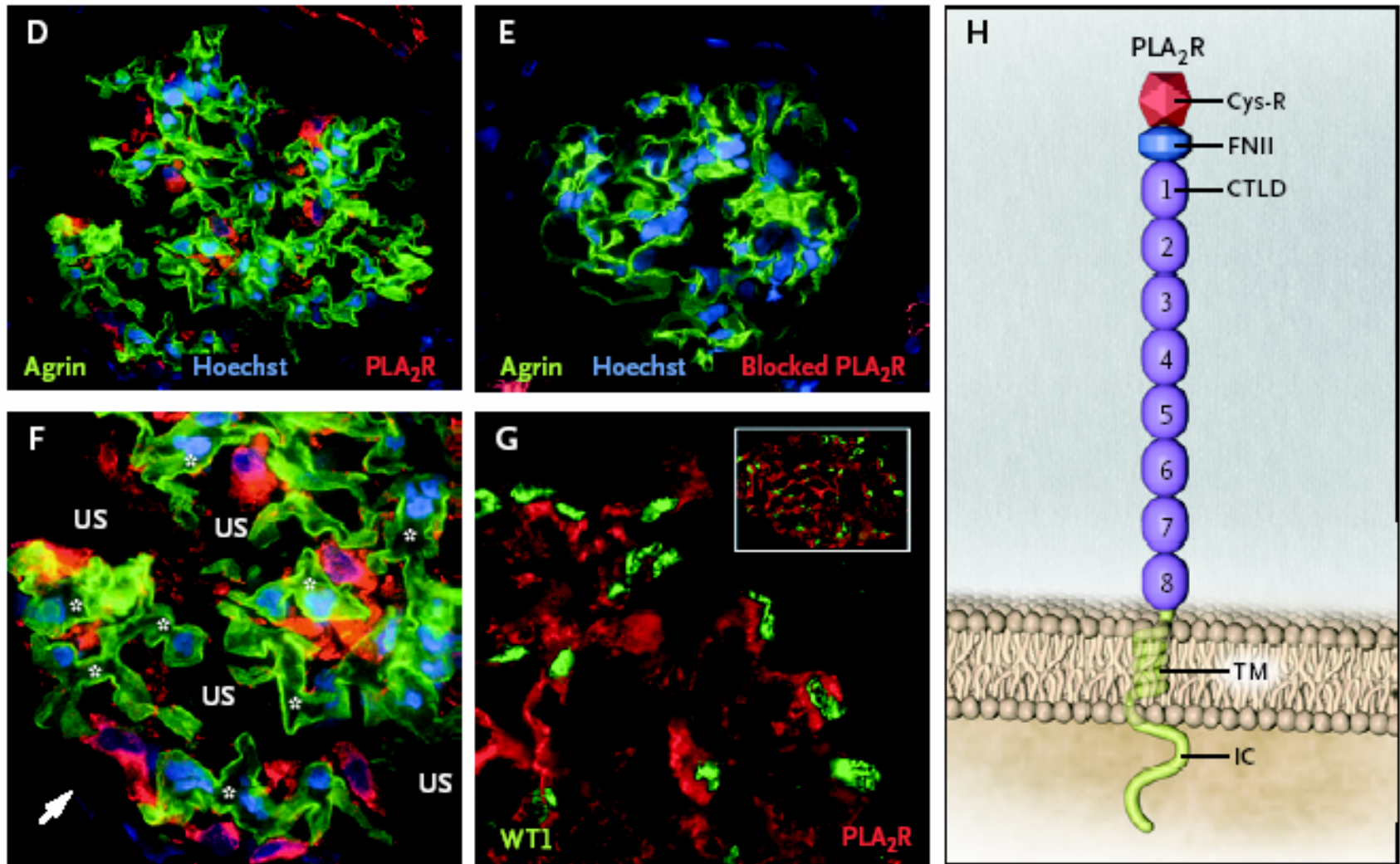
Total events: 61 (MMF), 38 (control)

Test for heterogeneity: $\chi^2 = 12.23$, d.f. = 3 ($p = 0.007$), $I^2 = 75.5\%$

Test for overall effect: $Z = 1.12$ ($p = 0.26$)



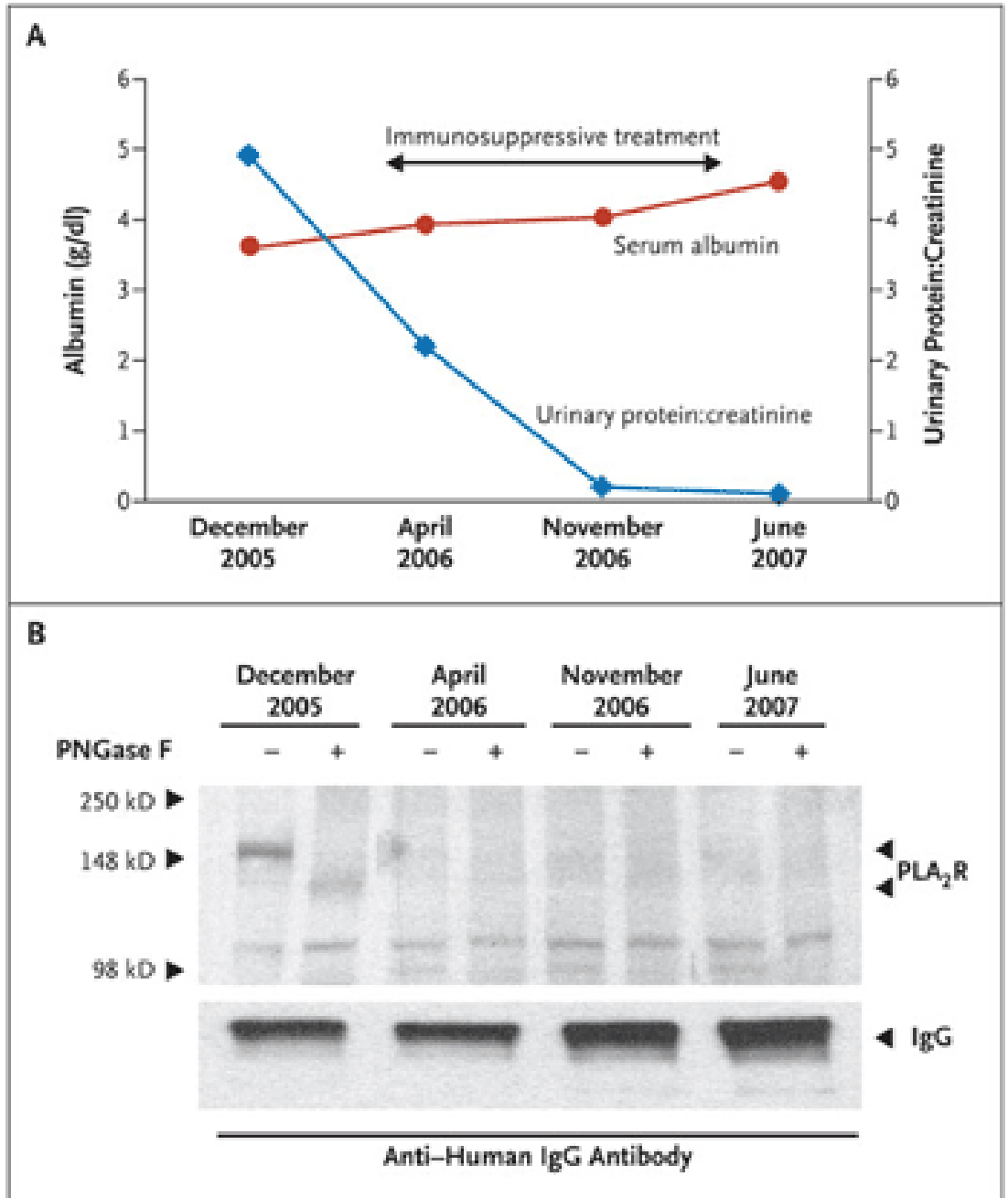
Human Idiopathic Membranous Nephropathy — A Mystery Solved?



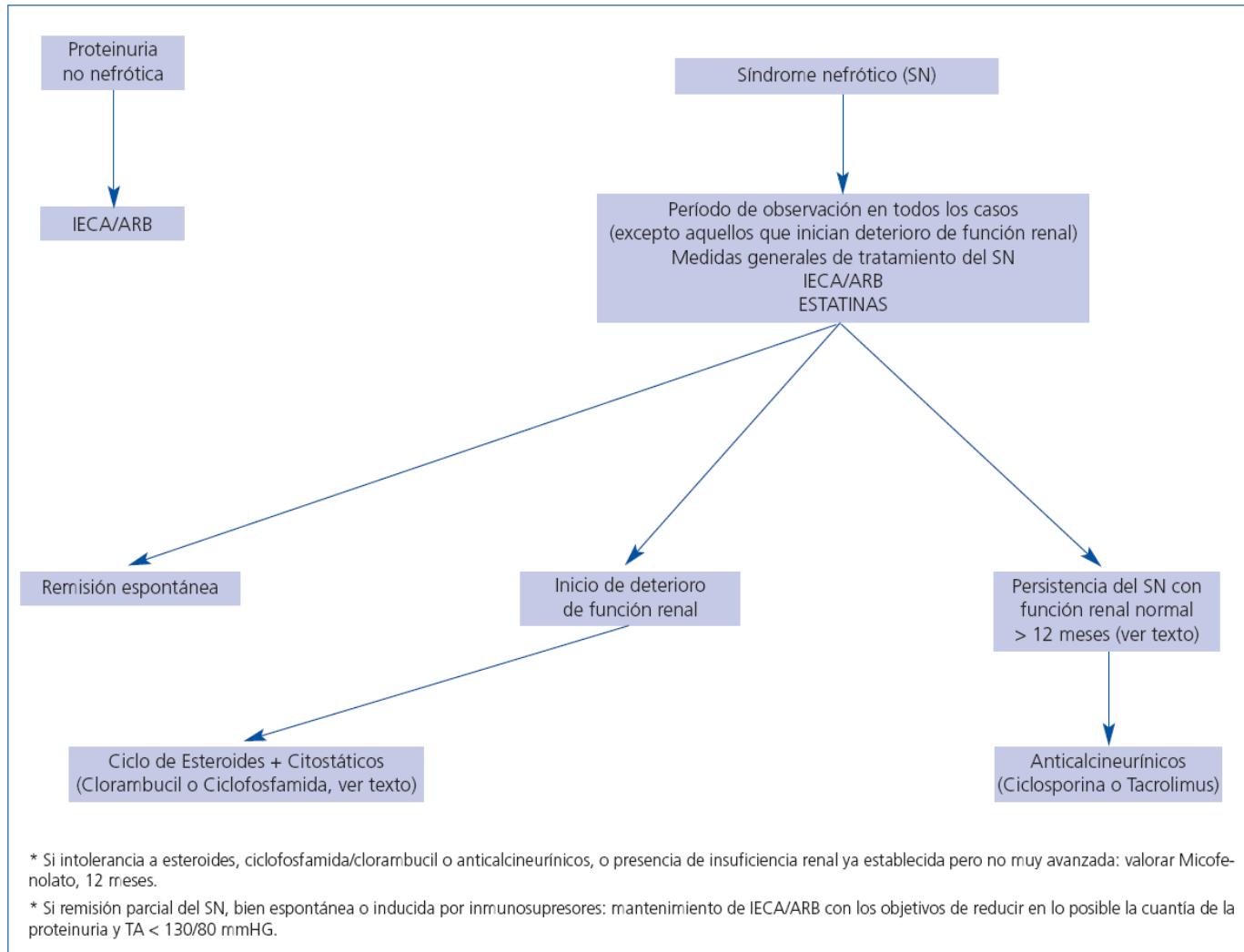
A majority of patients with idiopathic membranous nephropathy have antibodies against a conformation-dependent epitope in PLA₂R. PLA₂R is present in normal podocytes and in immune deposits in patients with idiopathic membranous nephropathy, indicating that PLA₂R is a major antigen in this disease.

[M-Type Phospholipase A2 Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy](#) Beck LH et al. NEJM 361:11-29,

Beck LH et al. M-Type Phospholipase A2 Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy
NEJM 361:11-29, 2009



¿Cuándo y cómo tratar a los pacientes con GNM idiopática?. Praga y cols. Nefrología 28: 8-12, 2008



Mycophenolate Mofetil Monotherapy in Membranous Nephropathy: A 1-year Randomized Controlled Trial

Dussol B, Morrange S, Burtey S *et al.* Am J Kidney Dis 2008; 52:699-705

Prospectivo, randomizado, controlado, multicéntrico.

MMF (2g/24h), IECA en ambos grupos

End point:

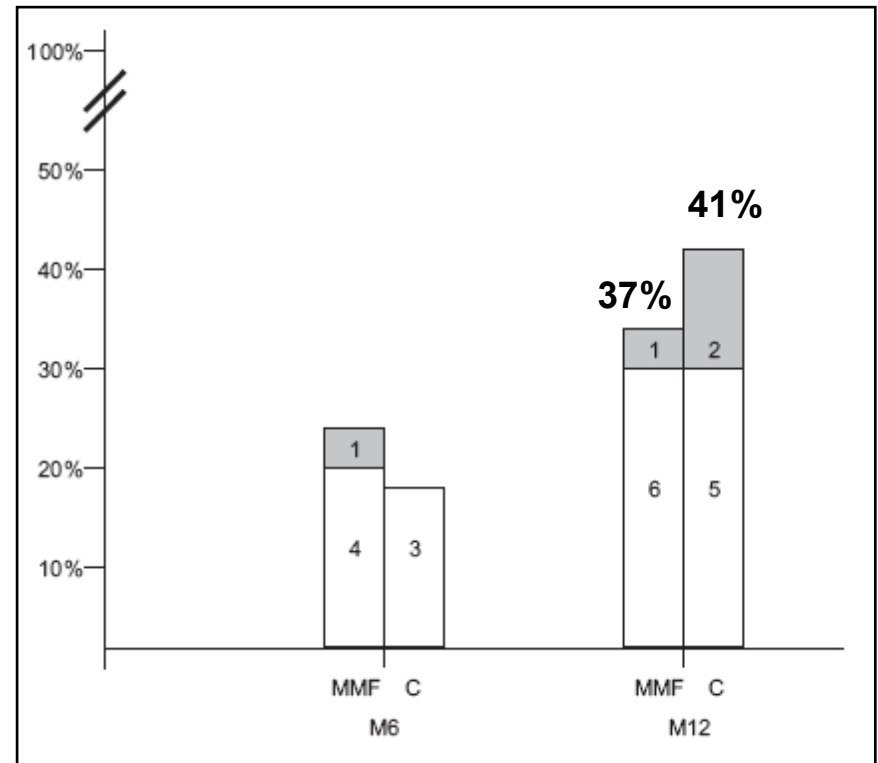
Primario: Media proteinuria

Secundario: N° Pacientes CR/PR

36 pacientes:

17 Control: Crp: 1.09 ± 0.39 Pt_{O24h} 9.5 ± 5.8

19 MMF: Crp: 1.01 ± 0.34 Pt_{O24h} 6.2 ± 3.5



Micofenolato mofetil en monoterapia no mostró efectividad

Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy

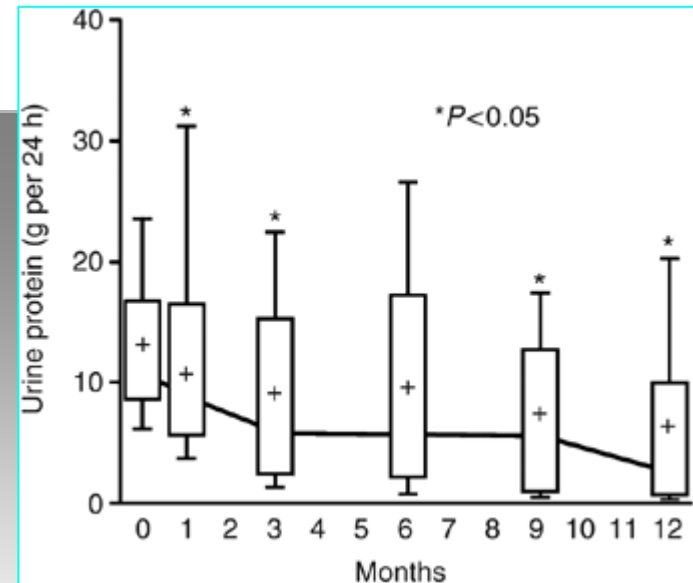
FC Fervenza, FG Cosio *et al.* *Kidney International* 2008;73:117- 125

**15 pacientes con GN M (7 previos no respondedores) , seguimiento 1 año
1 g iv Rituximab días 1 y 15.**

13 varones y 2 mujeres, edad 47 ± 8 años
Crp 1.4 ± 0.5 mg/dl, Clcr 85.2 ± 28 ml
10 pacientes se repitió dosis a los 6 meses

2 remisiones completas y 6 remisiones parciales
2 pacientes ERCT

- Farmacocinética similar entre respondedores y no respondedores.
- Desarrollo de anticuerpos humanos anti-chimericos solo 1/15 al final estudio.
- Cuantificación BR pre-tratamiento de linfocitos B CD20 y linfocitos T CD3 no se correlacionó con respuesta.





Rituximab en GNM (2007-09)

Casos tratados Nefrología Carlos Haya

	BR	Tratamientos previos	Ritux (mg)	Basal (mg/dl) (g/dia)	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses	Efectos Adversos
FGM V, 46 año	2005	CsA 12m: RP MF 3m: NR CsA 12m RP+Ntx	2000	Cr: 2,1 uP: 6,0	Cr: 2,1 uP: 2,0	Cr: 1,5 uP: 2,0	Cr: 1,5 uP: 2,0	Cr: 1,5 uP: 1,0	NO
JAAB V, 47 año	2000	CsA 12m RC TAC 18 m: RC TAC 12m:RC Tac+MF:NR+Ntx	2000	Cr: 1,5 uP: 6,4	Cr: 1,7 uP: 1,4				HTA ACVA
DLG M,47 año	1996	Tac 3m: NR+Ntx	2000	Cr: 0,9 uP: 7,0	Cr: 1,1 uP: 1,8				NO
JMBR V, 27 año	2005	Tac 1m: NR MF 1m: NT Tac 6 m: RP	2000	Cr: 1,3 uP: 2,8	Cr: 1,3 uP: 1,4	Cr: 1,2 uP: 0	Cr: 1,2 uP: 0,19		NO
JPA V, 54 año	2005	CFiv: 3m NR CsA 6m: RP+Ntx	2400	Cr: 2,4 uP: 15,9	Cr: 2,7 uP: 5,4	Cr: 2,6 uP: 12,0	Cr: 3,3 uP: 7,6		NO Tx 04/09

RP: Remisión Parcial; RC: Remisión Completa; NR: No Respuesta; Ntx: Nefrotoxicidad; BR: Biopsia renal

VASCULITIS RENAL ANCA +

LEVE

(Creat < 1.7 mg/dl)

INDUCCIÓN 3-6 m

Mtx ó CF +
esteroides

MANTENIMIENTO 12 m

AZT (MTX, MMF) +
esteroides en reducción

MODERADA

(Creat 1.7-5.7 mg/dl)

INDUCCIÓN 3-6 m

CF + esteroides

MANTENIMIENTO 12m

AZT (MMF, Leflunomida) + esteroides
en reducción

SEVERA

(Cr >5.7 mg/dl)

INDUCCIÓN 3-6 m

6-MP x 3 + CF + PF (60
ml/kg) x 7

RECAÍDA

MENOR

AUMENTO DOSIS
ESTEROIDES
OPTIMIZAR IS
CONCURRENTES

MAYOR

ESTEROIDES IV ó
AUMENTO DOSIS
ORAL + CF +/- PF

REFRACTARIEDAD

MMF,
RITUXIMAB,
INMUNOGLOBULINA IV,
DEOXYPERGUALINA,
TIMOGLOBULINA,
INFLIXIMAB

Vasculitis con afectación renal

Evidencias

	Estudio	Condición	Evidencia
Ciclofosfamida en pulsos iv vs ciclofosfamida oral	CYCLOPS Ann Int Med, 2009	Vasculitis ANCA	Eficacia comparable en inducción. Menos tóxica CFiv. Mas recidivas postremisión grupo IV.
Mantenimiento con Azatioprina vs ciclofosfamida	CYCAZAREN NEJM, 2003	Vasculitis generalizada	AZA igual eficacia con menores efectos adversos
Esteroides y Pulsos 6MP	Ninguno	Vasculitis renal.	Comenzar con 1mg/Kg/día y bajar a 10-20 mg/día a 12 semanas. Pulsos si/no no evaluados y pueden contribuir a serios EA.
Metothrexate o AZA en mantenimiento.	French Vasculitis Study Group NEJM, 2008	Wegener y Poliangeitis Microscopica que remiten tras CF + Esteroides.	Comparable eficacia. Metothrexate no tiene menos EA.
Micofenolato vs CF	MYCYC	Vasculitis renal.	En curso
Plasmaferesis	MEPEX JASN, 2007	Vasculitis con Insuficiencia renal severa.	Mayor posibilidad de recuperación función renal grupo plasmaféresis
Rituximab vs CF pulsos iv	RITUXVAS WCN, Milan 2009	Nuevos pacientes ANCA positivos y en inducción.	Ninguna diferencia entre ambos grupos.

A modo de conclusión ...

- En **nefritis lupica** pautas actuales con micofenolato son efectivas para la mayoría de los pacientes con efectividad similar a ciclofosfamida y mejor tolerancia.
- En **glomerulonefritis primitivas** los objetivos terapéuticos integran bloqueo SRA y esteroides+citotóxicos en pacientes con importante proteinuria y/o insuficiencia renal. Agentes biológicos y micofenolato son prometedores en indicaciones individualizadas, aunque todavía sin evidencia.
- En **vasculitis** el diagnóstico precoz y los corticoides+ciclofosfamida seguidos de AZA o micofenolato permiten lograr remisión en una mayoría de pacientes sin afectación renal severa o refractaria. En estos puede ser necesario plasmaferesis y rituximab.