

# XXXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna

## II Congreso Ibérico de Medicina Interna

VII Congreso de la Sociedad  
Asturiana de Medicina Interna

**OVIEDO**

17-20 Noviembre 2010

Auditorio-Palacio de Congresos  
"Príncipe Felipe"

SEMI



### MESA REDONDA 9

ACTUALIZACIÓN DE CONCEPTOS 2010 EN EAS

Tratamiento de la nefropatía lúpica: ¿son superiores las nuevas terapias?

Julio Sánchez Román

Unidad Colagenosis e Hipertensión Pulmonar  
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla





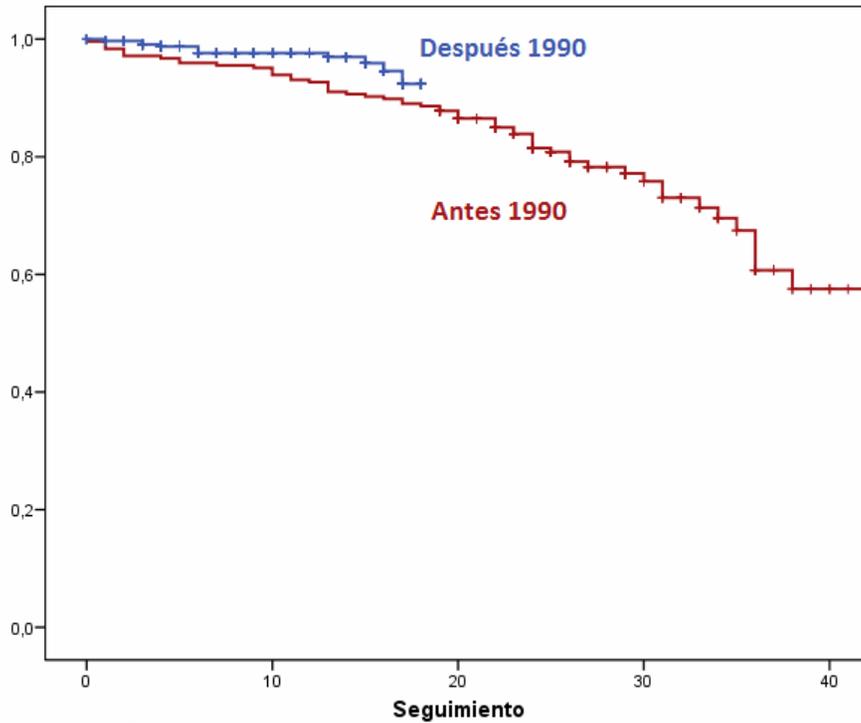
# Objetivos del tratamiento en nefritis-LES.

- 1. Conseguir una remisión rápida.**  
*(fase de inducción).*
- 2. Evitar recaídas**  
*(fase de mantenimiento).*
- 3. Evitar daño renal crónico.**
- 4. Mínima toxicidad.**
- 5. SUPERVIVENCIA**  
*(ajustada a calidad de vida).*

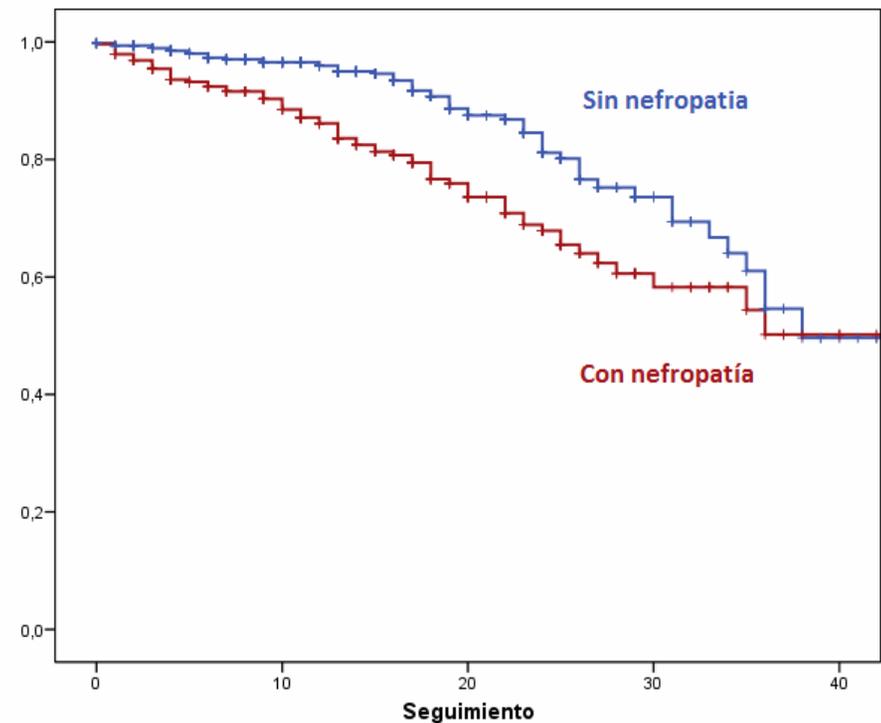
# Análisis de Mortalidad en una cohorte de 805 pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico: Datos preliminares. E. Montero, M. Castillo, C. Glez. Pulido, R. Glez. León, E. Chinchilla, F. G<sup>a</sup> Hernández, A. León Guisado, J. Sánchez Román.- Congreso SEMI. Oviedo 2010.



### TASA DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES MENORES DE 40 AÑOS SEGÚN AÑO DE INICIO DE LOS SINTOMAS



### TASA DE SUPERVIVENCIA SEGÚN AFECTACIÓN RENAL



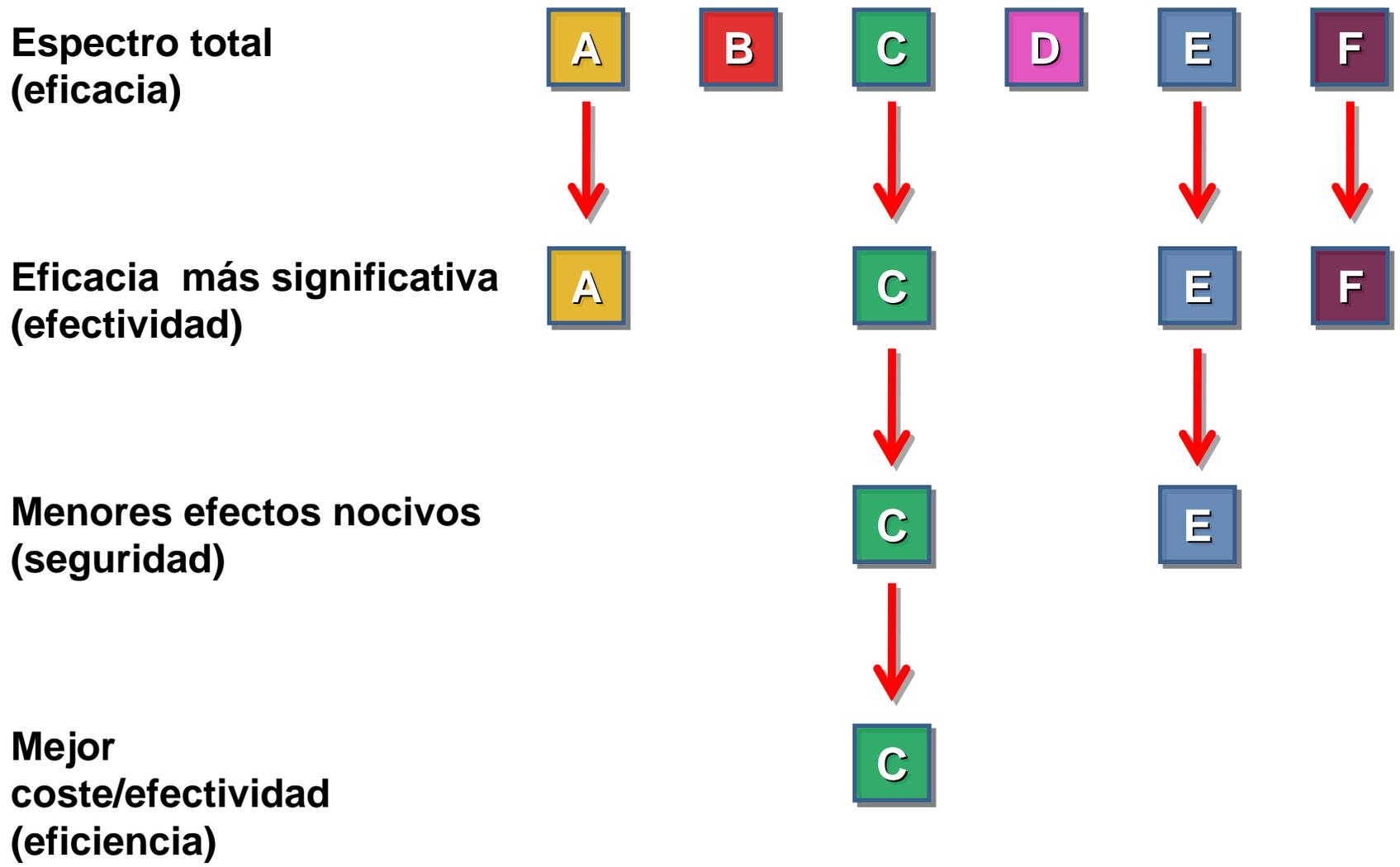
**N=805 pacientes**



*¿Son superiores las  
nuevas terapias?*



# ¿Cuál es el MEJOR fármaco para una determinada afección?





# Tratamientos en el LES. Coste

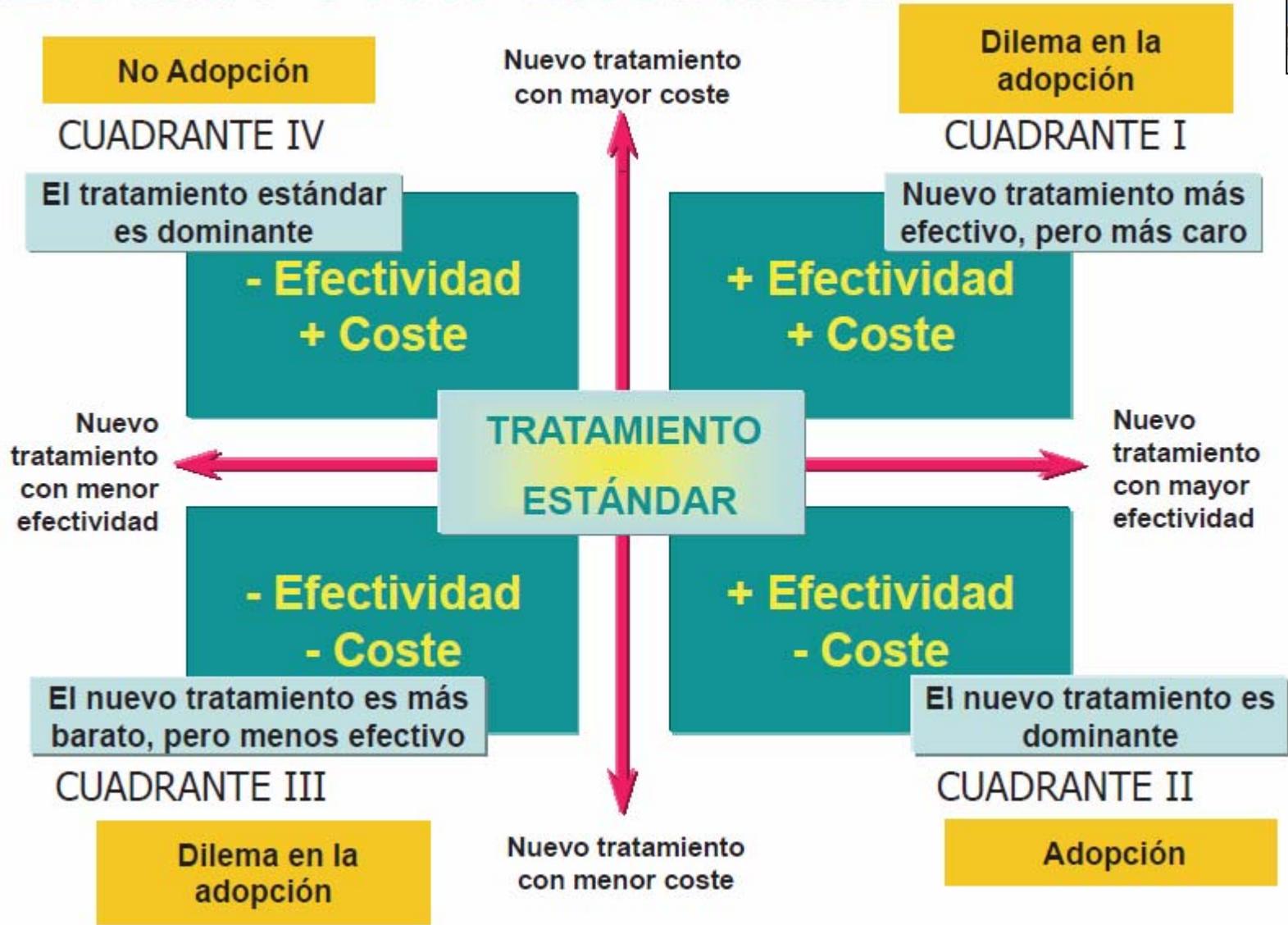
Fármaco	Dosis habitual	Precio (€/año)
Ciclofosfamida (iv)	750 mg (pulso)	31 (media)
Azatioprina	100 mg /día	87
Metotrexato (oral)	15 mg/semana	15
Metotrexato (inyectable)	15 mg/semana	800*
Cloroquina	250 mg/día	32
Hidroxicloroquina	400 mg/día	182*
Micofenolato mofetilo	2 g/día	2.033
Micofenolato sódico	1'44 g/día	3.066
Ciclosporina	300 mg/día	2.409
Tacrolimus (retard)	5 mg/día	2.883
Infliximab	400 mg/8 semanas	13.936
Adalimumab	40 mg/2 semanas	13.104
Etanercept	50 mg/semana	12.272
Abatacept	750 mg/mes	12.024
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> x 4	6.188

**PVL**

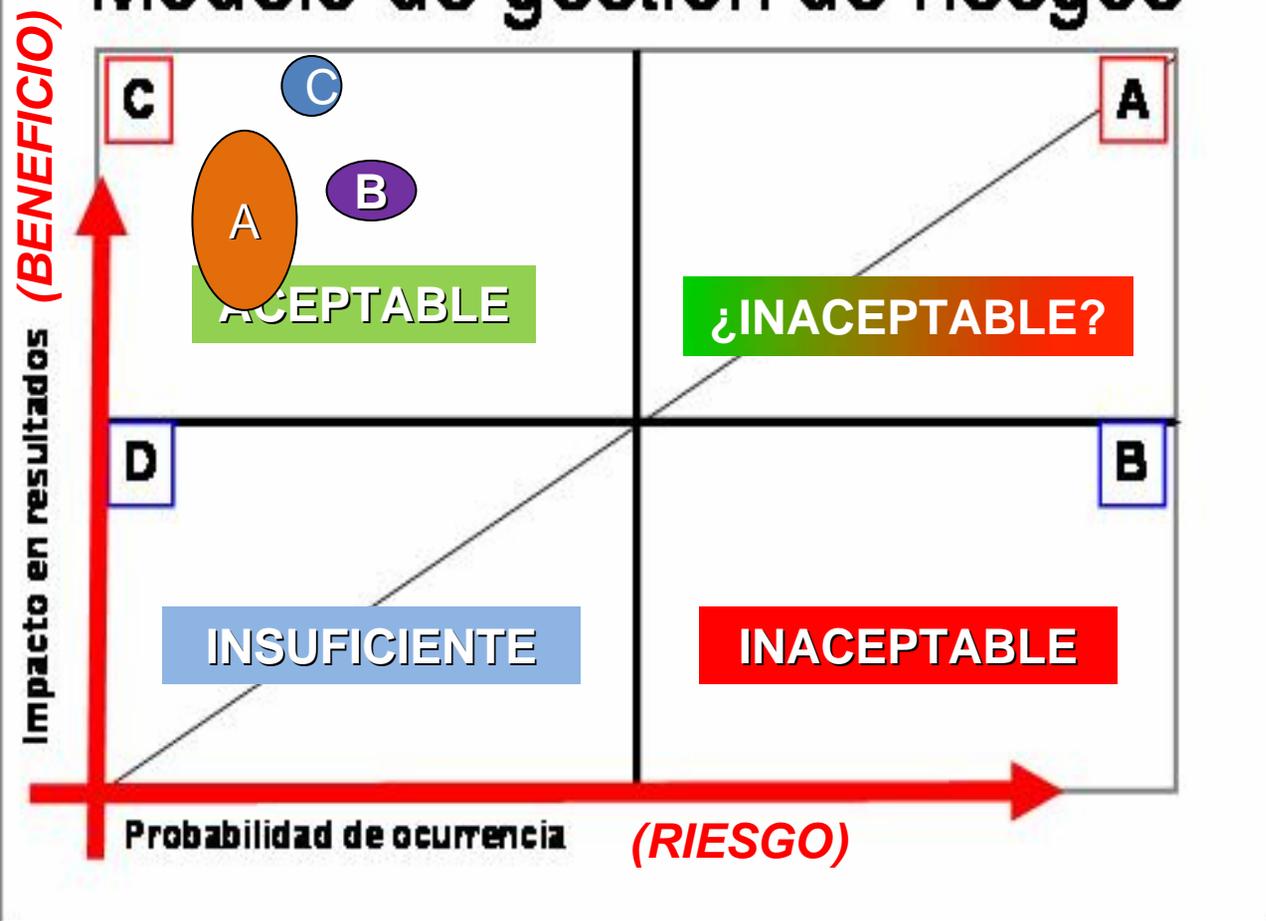
**Prec. Hosp.**



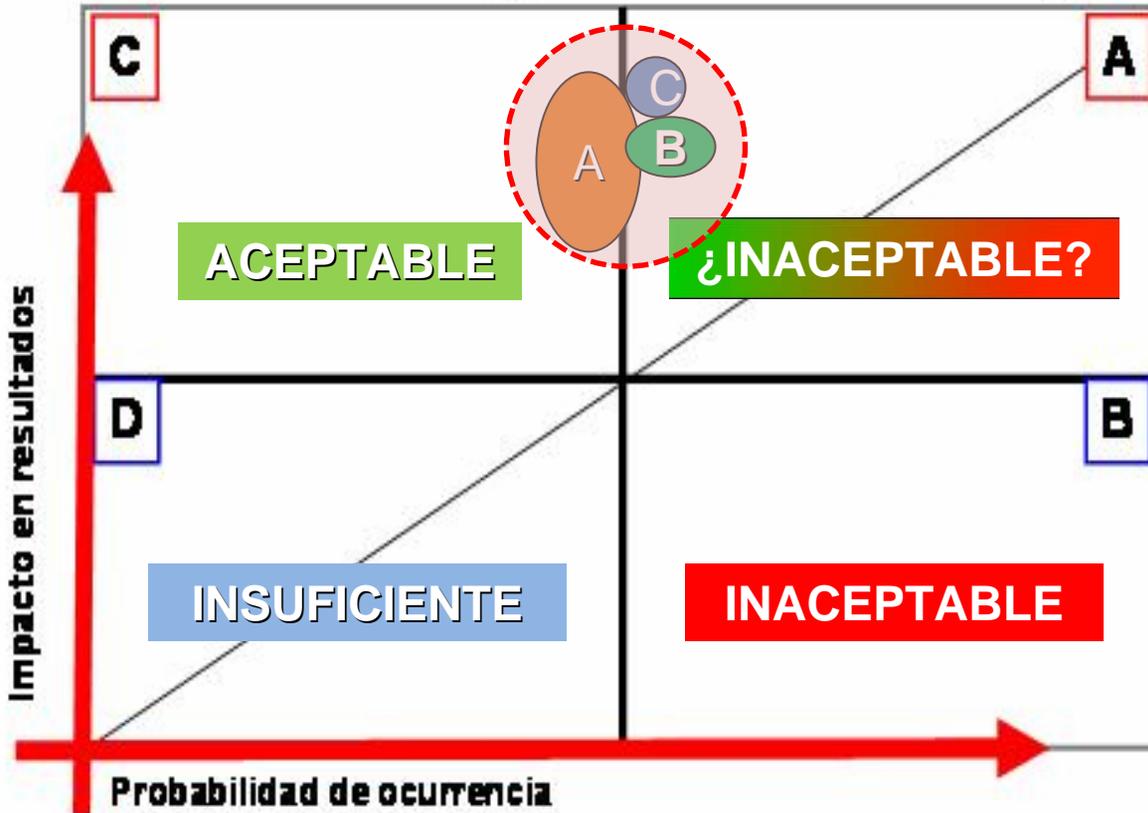
# El Plano Coste-Efectividad



# Modelo de gestión de riesgos



# Modelo de gestión de riesgos

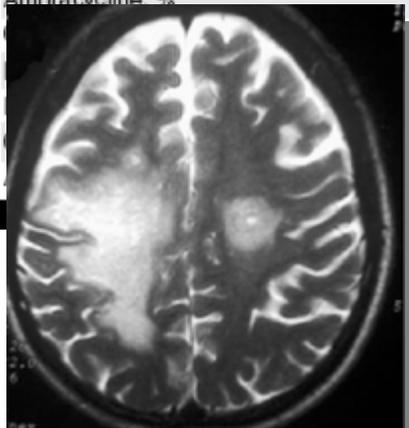


# LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESIVA Y RITUXIMAB



**Table 1. Characteristics of 57 cases of PML after rituximab treatment**

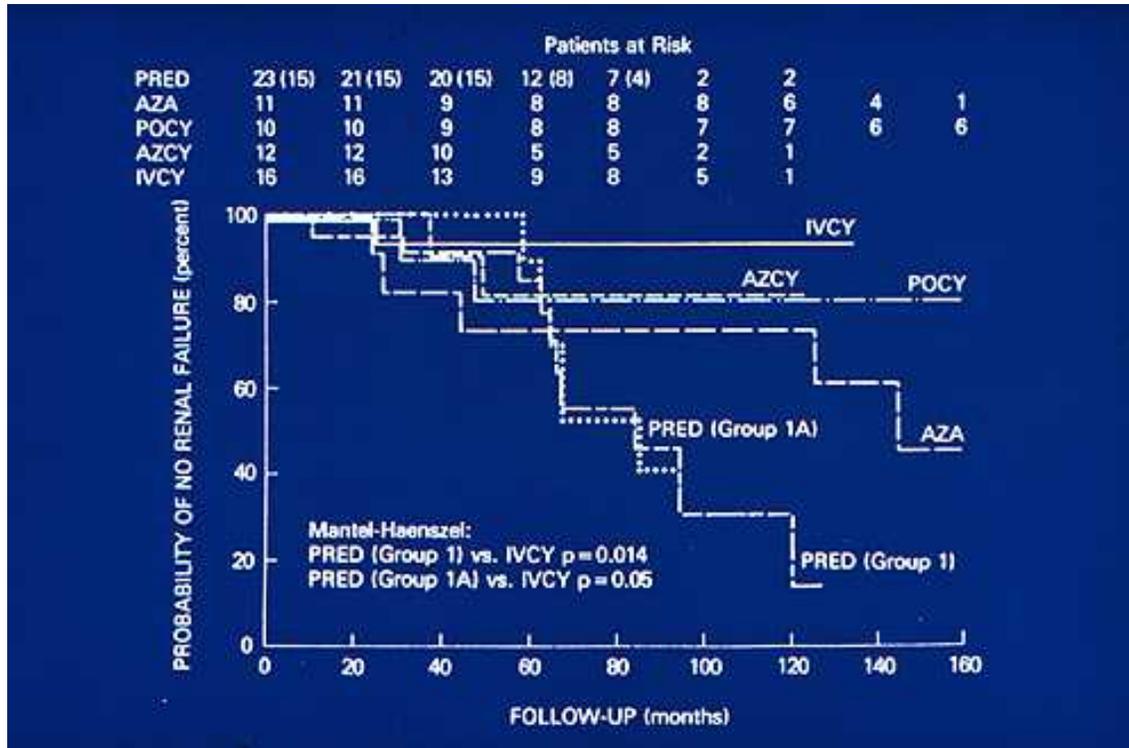
Characteristic	All patients (n = 57)	Transplanted patients* (n = 8)	Nontransplanted patients (n = 49)
<b>Indication for rituximab treatment</b>			
Chronic lymphocytic leukemia, %	24.6	0	24.5
Follicular lymphoma, %	19.3	12.5	20.4
Diffuse large B-cell lymphoma, %	12.3	25.0	10.4
Non-Hodgkin lymphoma, %	17.5	25.0	16.3
Waldenstrom macroglobulinemia, %	5.3	0	6.3
Mantle cell lymphoma, %	3.5	12.5	2.0
Marginal zone B-cell lymphoma, %	3.5	12.5	2.0
Small lymphocytic lymphoma, %	3.5	0	4.1
Burkitt lymphoma, %	1.8	0	2.0
Autoimmune hemolytic anemia, %	3.5	12.5	2.0
Systemic lupus erythematosus, %	3.5	0	4.1
Rheumatoid arthritis, %	1.8	0	2.0
Immune thrombocytopenic purpura, %	1.8	0	2.0
Autoimmune pancytopenia, %	1.8	0	2.0
<b>Previous chemotherapy exposure</b>			
Corticosteroid, %	78.9	87.5	75.5
Cyclophosphamide, %	73.7	87.5	69.4
Vinca alkaloid, %	57.9	75.0	53.1
Purine nucleoside analog, %	45.6	12.5	51.0
Anthracycline, %	49.1	62.5	44.9
	21.1	75.0	24.5
	19.3	62.5	12.2
	17.5	62.5	10.2
	21.0	25.0	12.2
	1.8	0	2.0



Carson KR (Blood), 2009.

**eficacia**

# EVOLUCION DE GN LÚPICA CON DISTINTOS TRATAMIENTOS



IVCY: ciclofosfamida iv.  
 AZCY: ciclofosfamida.  
           iv+azatioprina.  
 PO CY: ciclofosfamida oral.  
 AZA:  azatioprina.  
 PRED: prednisona.

*Austin et al. Therapy of lupus nephritis. Contolled trial of prednisona and cytotoxic drugs. NEJM 1986; 314:614-9.*

# Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis

Lancet 1992; 340: 741-45.

DIMITRIOS T. BOUMPAS    HOWARD A. AUSTIN III  
ELLEN M. VAUGHN    JOHN H. KLIPPEL    ALFRED D. STEINBERG  
CHERYL H. YARBORO    JAMES E. BALOW



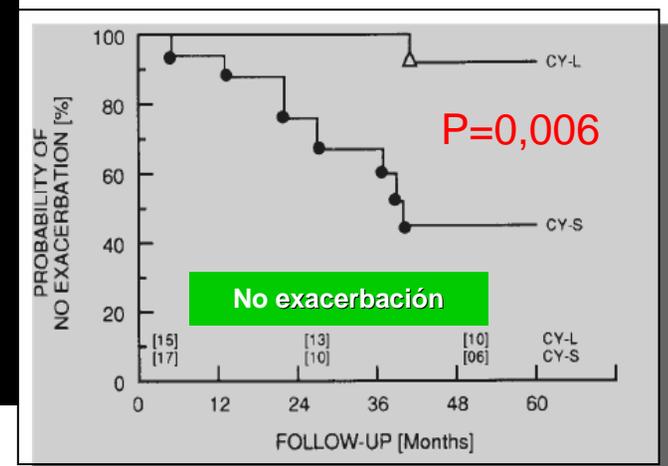
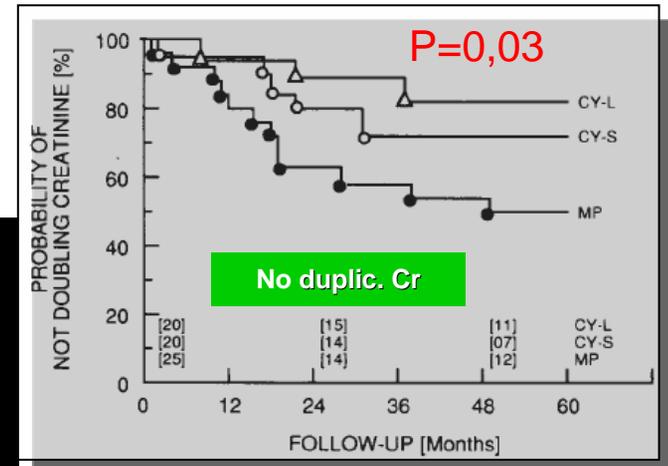
65 pacientes con GN lúpica (randomizados).

(25 pac). [MP]

(20 pac.) [CY-S]

(20 pac). [CY-L]

(en todos los pac)





# Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis

Lancet 1992; 340: 741-45.

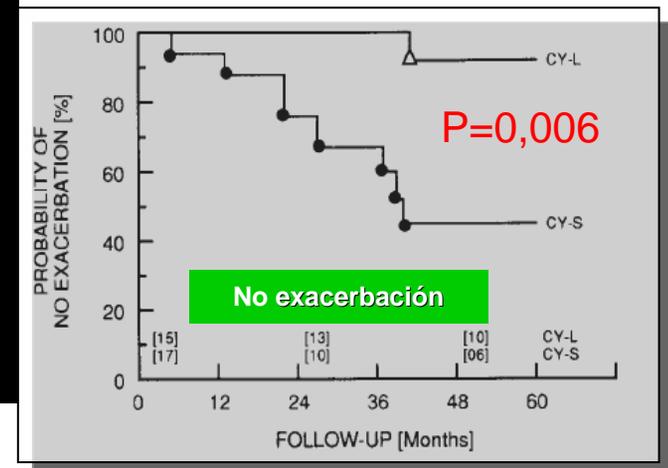
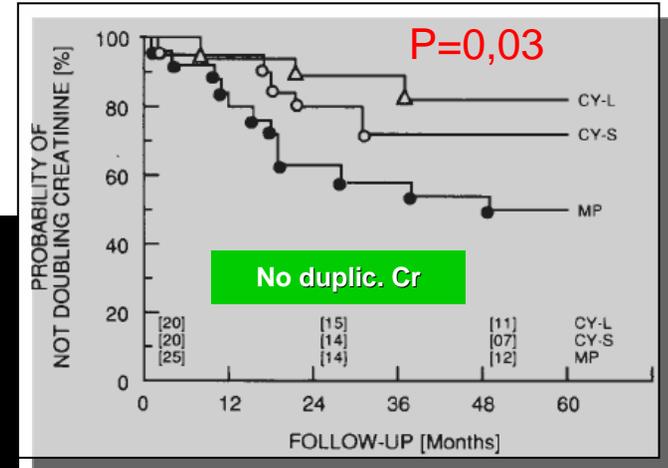
DIMITRIOS T. BOUMPAS    HOWARD A. AUSTIN III  
ELLEN M. VAUGHN    JOHN H. KLIPPEL    ALFRED D. STEINBERG  
CHERYL H. YARBORO    JAMES E. BALOW

65 pacientes  
■ No hubo diferencias en cuanto a complicaciones (infecciones, fallo ovárico...)

■ Un solo caso de neoplasia en grupo CFF (2,5%)

(20 pac). [CY-L]

(en todos los pac)





## The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide

Frédéric A Houssiau, Carlos Vasconcelos, David D'Cruz, et al.

*Ann Rheum Dis* published online January 20, 2009  
doi: 10.1136/ard.2008.102533

### Dosis alta (46 ptes):

**CFF i.v.:** 6 dosis mensuales + 2 trimestrales.

- ☐ 0.5 g/m<sup>2</sup> → 1,500 mg (máximo).
- ☐ **Dosis media acumulada: 9,5 ± 2,5 g.**

### Dosis baja (44 ptes):

**CFF i.v.:** 6 dosis quincenales.

- ☐ 500 mg → 1,500 mg (máximo).
- ☐ **Dosis media teórica acumulada: 3 g.**

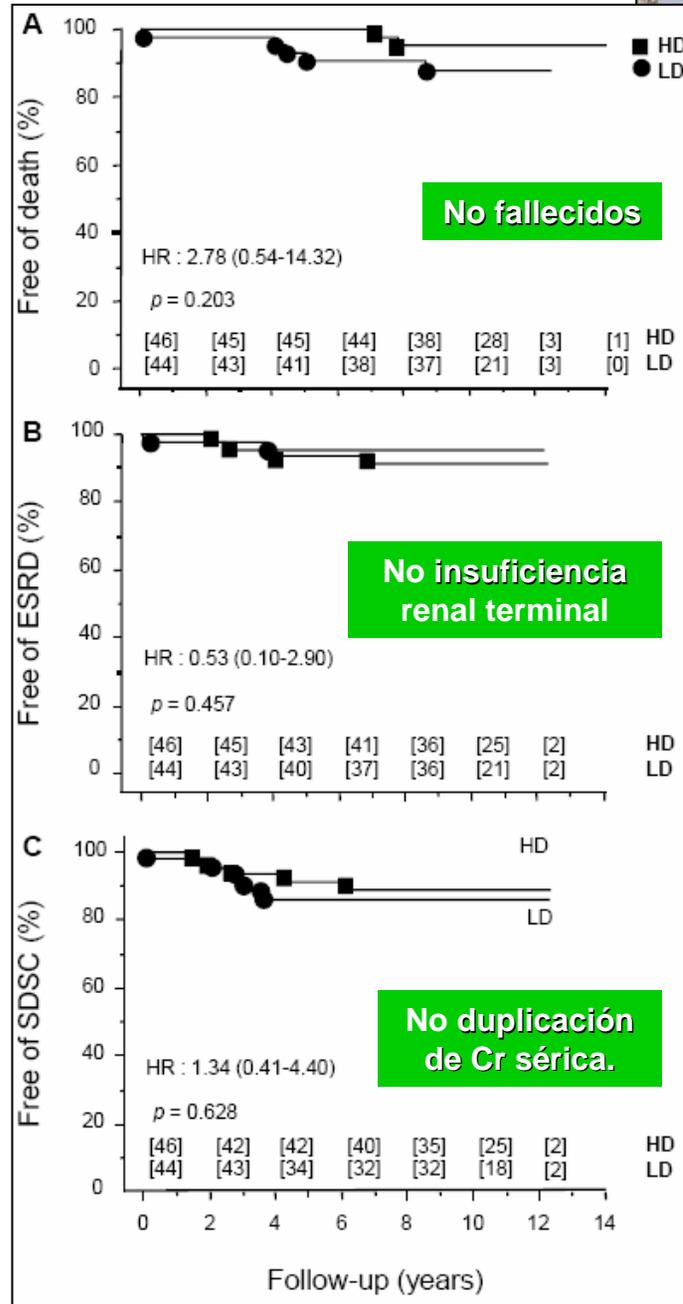
### Todos (90 ptes):

**MTP i.v.:** 3 dosis (3 días) 750 mg.

**PRD oral:** 0.5 mg/m<sup>2</sup> → 5-7,5 mg/d (30 meses).

**AZA:** 2 mg/m<sup>2</sup> (2 meses tras CFF → 30 meses tras inclusión)

Objetivos	Dosis alta	Dosis baja
Muerte	4 %	11 %
Insuf. renal terminal	5 %	9 %
Duplicación Cr	14 %	11 %





## The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide

Frédéric A Houssiau, Carlos Vasconcelos, David D'Cruz, et al.

*Ann Rheum Dis* published online January 20, 2009  
doi: 10.1136/ard.2008.102533



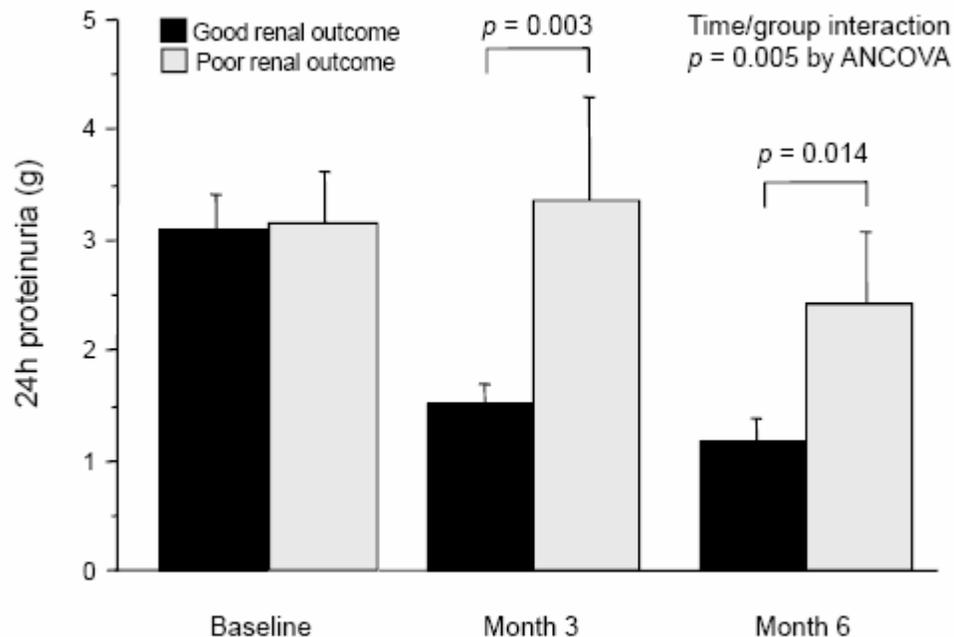
## *La letra pequeña...*

- ❑ El **30 %** de los pacientes “*DOSIS BAJA*” recibió CFF adicional.
  - ✓ La dosis media acumulada se incrementó de **3 g** (teórica) a **5,5±4,8 g** (real).
- ❑ El **30 %** de los pacientes de ambas series recibió MFMF adicional.
- ❑ El **50 %** del total de pacientes recibió trt<sup>o</sup> inmunosupresor adicional.
  - ✓ Serie “*DOSIS ALTA*”, **47 %**.
  - ✓ Serie “*DOSIS BAJA*”, **52 %**.
- ❑ Se desarrollaron neoplasias en 7 pacientes (**7,7 %**) por término medio a los 100 meses
  - ✓ Serie “*DOSIS ALTA*”, **2,2 %**.
  - ✓ Serie “*DOSIS BAJA*”, **13,6 %**.

## The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide

Frédéric A Houssiau, Carlos Vasconcelos, David D'Cruz, et al.

*Ann Rheum Dis* published online January 20, 2009  
doi: 10.1136/ard.2008.102533



***El descenso de la proteinuria en los primeros meses es el mejor predictor de buena respuesta al tratamiento***

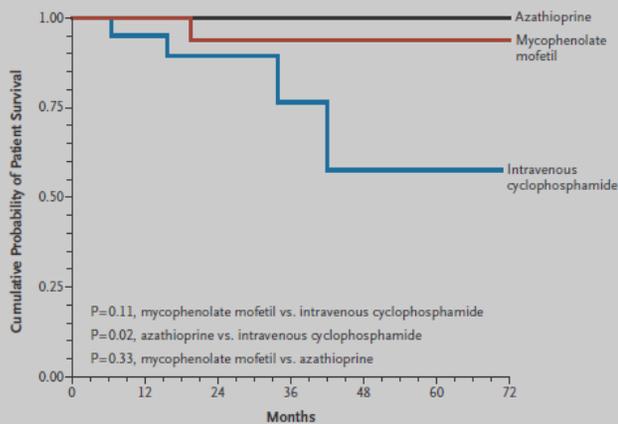
**Su ausencia haría aconsejable un cambio en la estrategia**

# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 MARCH 4, 2004 VOL. 350 NO. 10

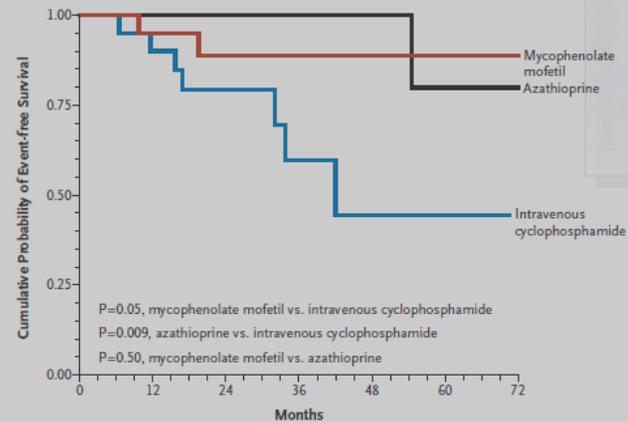
## Sequential Therapies for Proliferative Lupus Nephritis

Gabriel Contreras, M.D., M.P.H., Victoriano Pardo, M.D., Baudouin Leclercq, M.D., Oliver Lenz, M.D., Elaine Tozman, M.D., Patricia O'Nan, R.N., and David Roth, M.D.



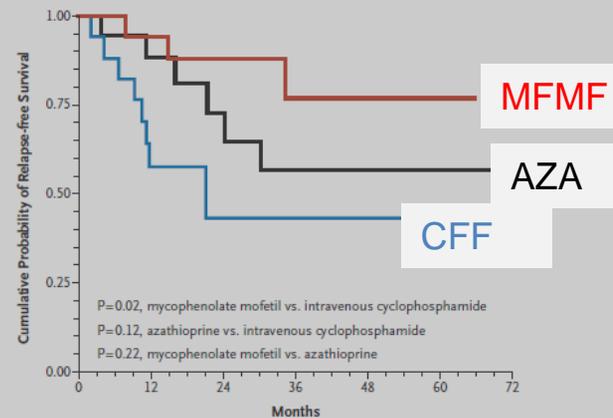
No. at Risk	0	12	24	36	48	60	72
Azathioprine	19	19	15	10	9	4	2
Intravenous cyclophosphamide	20	19	12	6	3	2	1
Mycophenolate mofetil	20	20	14	11	6	2	2

Supervivencia de los pacientes



No. at Risk	0	12	24	36	48	60	72
Azathioprine	19	19	15	10	9	4	2
Intravenous cyclophosphamide	20	19	12	6	3	2	1
Mycophenolate mofetil	20	20	14	11	6	2	2

Supervivencia libre de eventos



No. at Risk	0	12	24	36	48	60	72
Azathioprine	19	15	10	6	4	3	1
Intravenous cyclophosphamide	17	10	4	2	2	1	1
Mycophenolate mofetil	19	17	12	8	3	2	1

Supervivencia libre de recaídas

Contreras et al, 2004.

# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 24, 2005

VOL. 353 NO. 21

## Mycophenolate Mofetil or Intravenous Cyclophosphamide for Lupus Nephritis

Ellen M. Ginzler, M.D., M.P.H., Mary Anne Dooley, M.D., M.P.H., Cynthia Aranow, M.D., Mimi Y. Kim, Sc.D.,  
Jill Buyon, M.D., Joan T. Merrill, M.D., Michelle Petri, M.D., M.P.H., Gary S. Gilkeson, M.D.,  
Daniel J. Wallace, M.D., Michael H. Weisman, M.D., and Gerald B. Appel, M.D.



## Estudio a 24 sem. (*randomizado*)

- 71 pac con MFMF (3 g/día)
- 69 pac. Con CFF (1 g/m<sup>2</sup> /mes)

### ***Infecciones graves:***

6 con CFF

2 con MFMF

### ***Fallecimiento (seguimiento a 36 m)***

8 con CFF

4 con MFMF

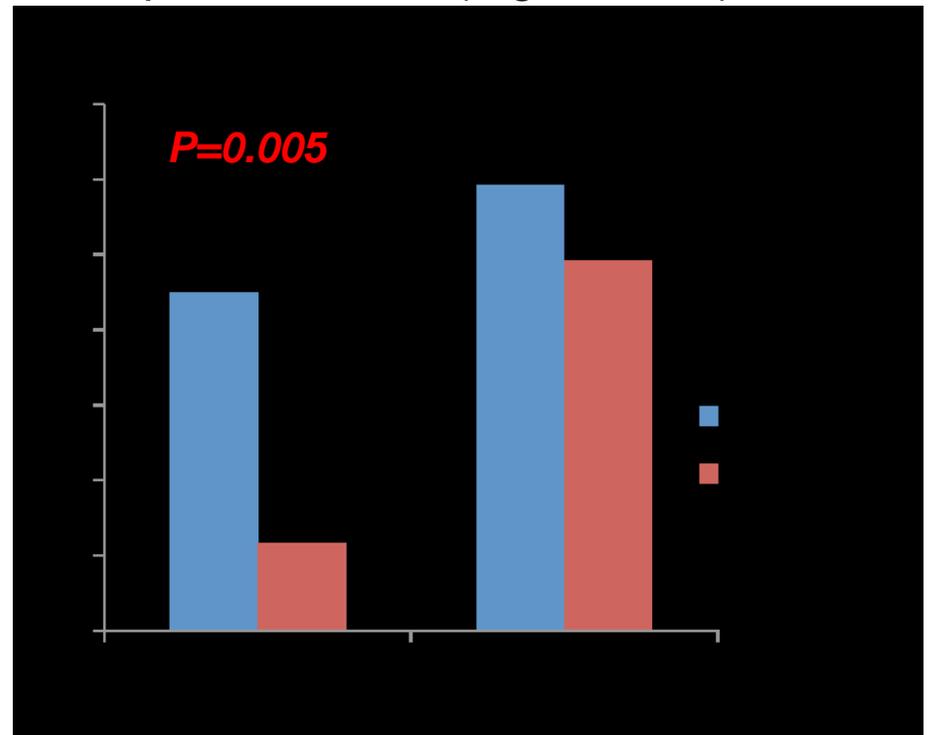
**NS**

### ***Fracaso renal (seguimiento 36 m)***

7 con CFF

4 con MFMG

**NS**



***Ginzler EM et al, 2005***

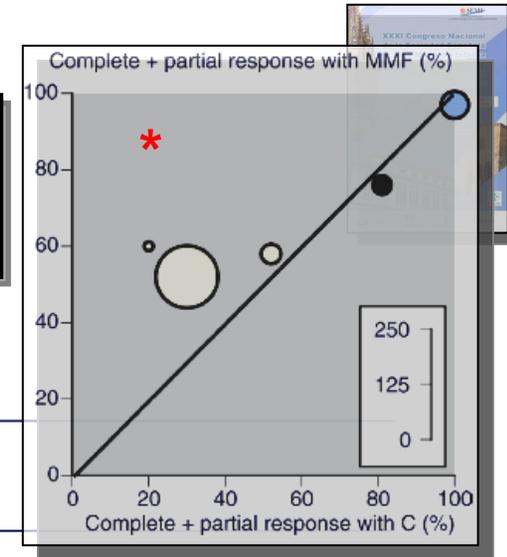
## Ensayos clínicos controlados de micofenolato de mofetilo en nefritis lúpica



Estudio	Casos	Tratamiento	Indicación	Resultados	Efectos secundarios
Chan et al. (2000)	42	MMF + esteroides (6 meses) frente a CF v.o. + esteroides (6 meses), seguido de azatioprina	Inducción y mantenimiento	Remisiones parciales y completas similares en ambos grupos	Similares al año
Hu et al (2002) <sup>a</sup>	46	MMF frente a CFiv 6 meses	Inducción	Menos proteinuria y hematuria en grupo de MMF	Menos frecuentes en el grupo tratado con MMF
Lin et al. (2002) <sup>a</sup>	10	MMF frente a CFiv	Inducción	Menos fracasos en los tratados con MMF	–
Flores Suárez, Villa (2004)	20	MMF frente a CFiv	Inducción	Menos fracasos de tratamiento en los tratados con MMF	Menos fallecimientos en los tratados con MMF
Chan et al. (2005)	64	MMF + esteroides (6 meses) frente a CF v.o. + esteroides (6 meses), seguido de azatioprina	Inducción y mantenimiento	Incidencia similar de insuficiencia renal crónica, recidivas y mortalidad a 5 años	Menos frecuentes en el grupo tratado con MMF
Ong et al. (2005)	44	MMF frente a CFiv	Inducción	Porcentajes de remisiones parciales o completas similares en ambos grupos	Similares en ambos grupos
Sahin et al. (2008)	32	CFiv seguidos de azatioprina o MMF	Mantenimiento	El MMF y la azatioprina son eficaces de forma similar	Similares en ambos grupos
Appel et al. (2009)	370	MMF (3 g) y esteroides frente a CFiv (0,5-1 g), 6 meses y esteroides	Inducción	Remisión de proteinuria y estabilización de función renal similar en ambos grupos, pero MMF más eficaz en negros e hispanos	Similares, incluyendo mortalidad, en ambos grupos

# Systematic review and meta-analysis of randomised trials and cohort studies of mycophenolate mofetil in lupus nephritis

R Andrew Moore and Sheena Derry *Arthritis Research & Therapy* 2006, 8:R182 (doi:10.1186/ar2093)



## Estudio

## Resumen

Moore, Derry  
(2006) \*

El MMF es superior para inducir remisión parcial y completa en comparación con CF. Menos efectos secundarios en los tratados con MMF

Zhu et al. (2007)

El MMF es superior para inducir remisión parcial y completa en comparación con CF. Menos efectos secundarios

Walsh et al.  
(2007)

El MMF reduce el riesgo de fracaso en la fase de inducción, con menos efectos secundarios

Navaneethan  
et al. (2008)

El MMF en la fases de inducción como de mantenimiento reduce la mortalidad global, con mejor perfil de seguridad

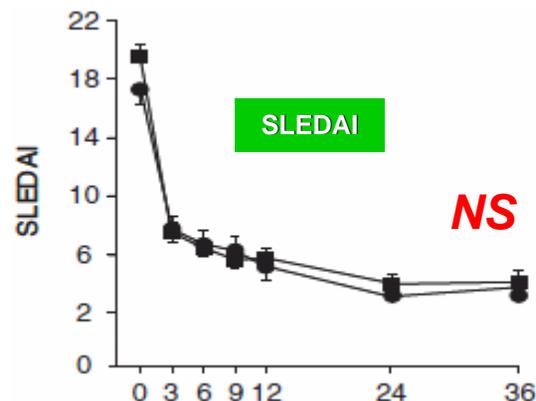
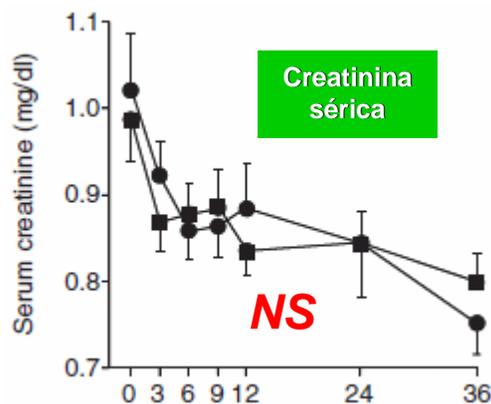
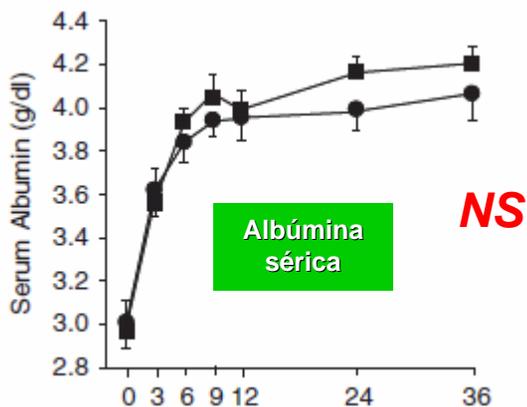
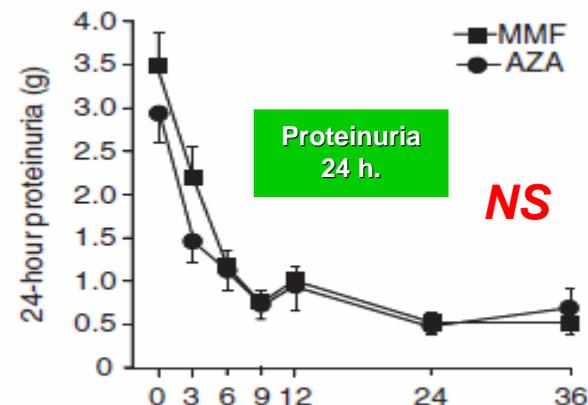
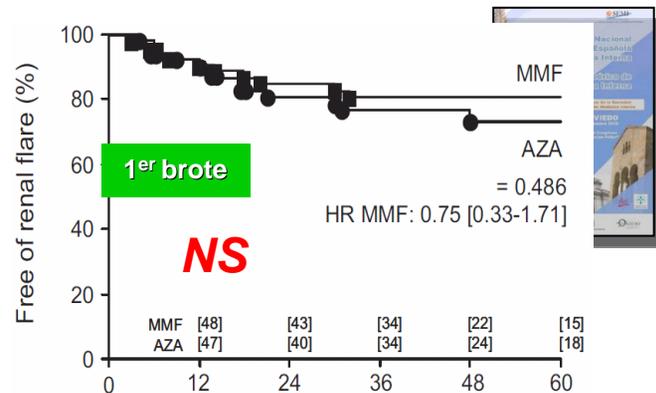
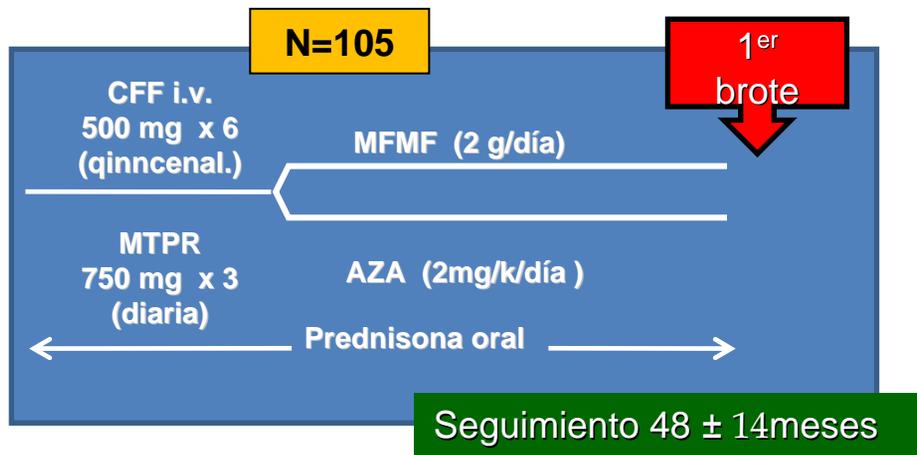
Mak et al.  
(2009)

MMF tiene eficacia similar a CF sobre remisión renal y supervivencia, con menos efectos secundarios

# Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial

Frédéric A Houssiau, David D'Cruz, Shirish Sangle, et al.

Ann Rheum Dis published online September 10, 2010  
doi: 10.1136/ard.2010.131995



Mayor frecuencia de neutropenia y de neoplasias ( 3,8%) en grupo AZA

# Successful Treatment of Class V+IV Lupus Nephritis with Multitarget Therapy

Hao Bao, Zhi-Hong Liu, Hong-Lang Xie, Wei-Xin Hu, Hai-Tao Zhang, and Lei-Shi Li  
 J Am Soc Nephrol 19: 2001–2010, 2008

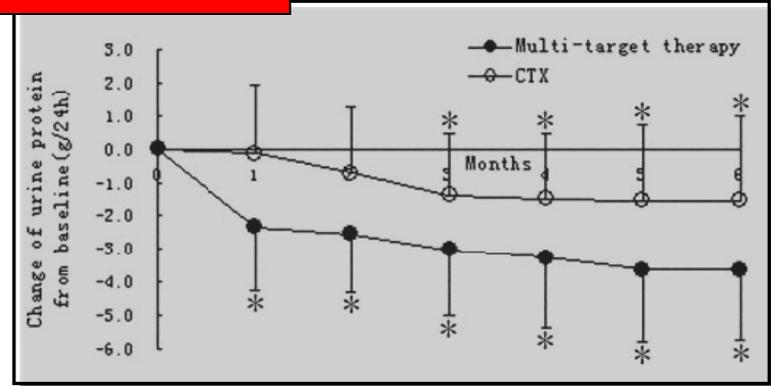


## Anti-calcineurínicos

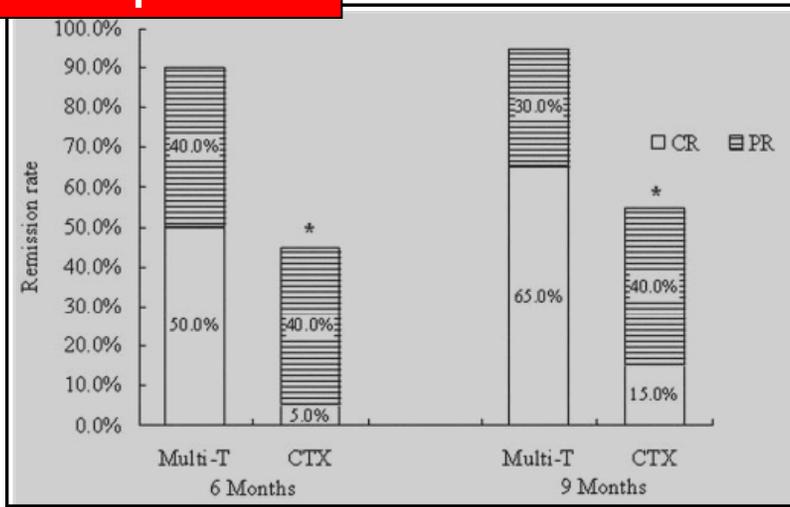
### 40 pacientes GNL clase V+IV

- 20 con CFF i.v.: 0,75 g/m<sup>2</sup> → 0,5-1 g/m<sup>2</sup>
- 20 con terapia “diana múltiple”
  - ✓ MFMF: 1 g/día → 20-45 mg/L (ABC)
  - ✓ TCRL : 4 mg/d → 5 to 7 ng/ml (sangre)
- Prednisona iv → oral en todos.

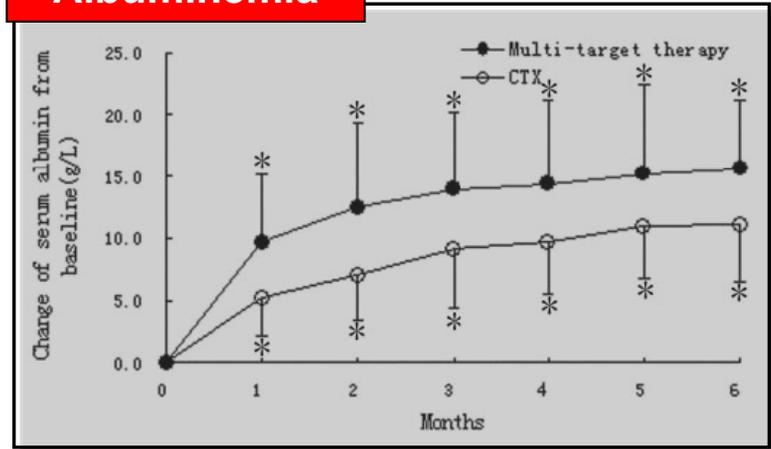
### Proteinuria



### Respuesta

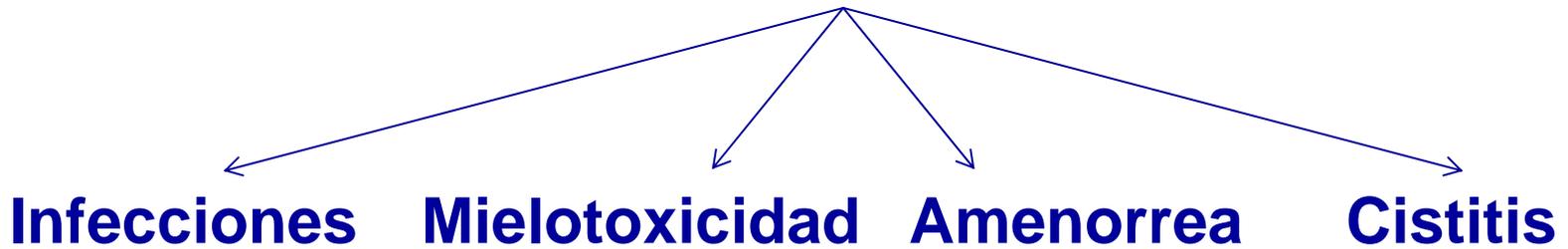


### Albuminemia





# CICLOFOSFAMIDA



**Antibióticos.  
Profilaxis**

*TBC*

*Staphylococcus*

*Pneumocystis*

*Herpesvirus*

*VacunaPneumocócica*

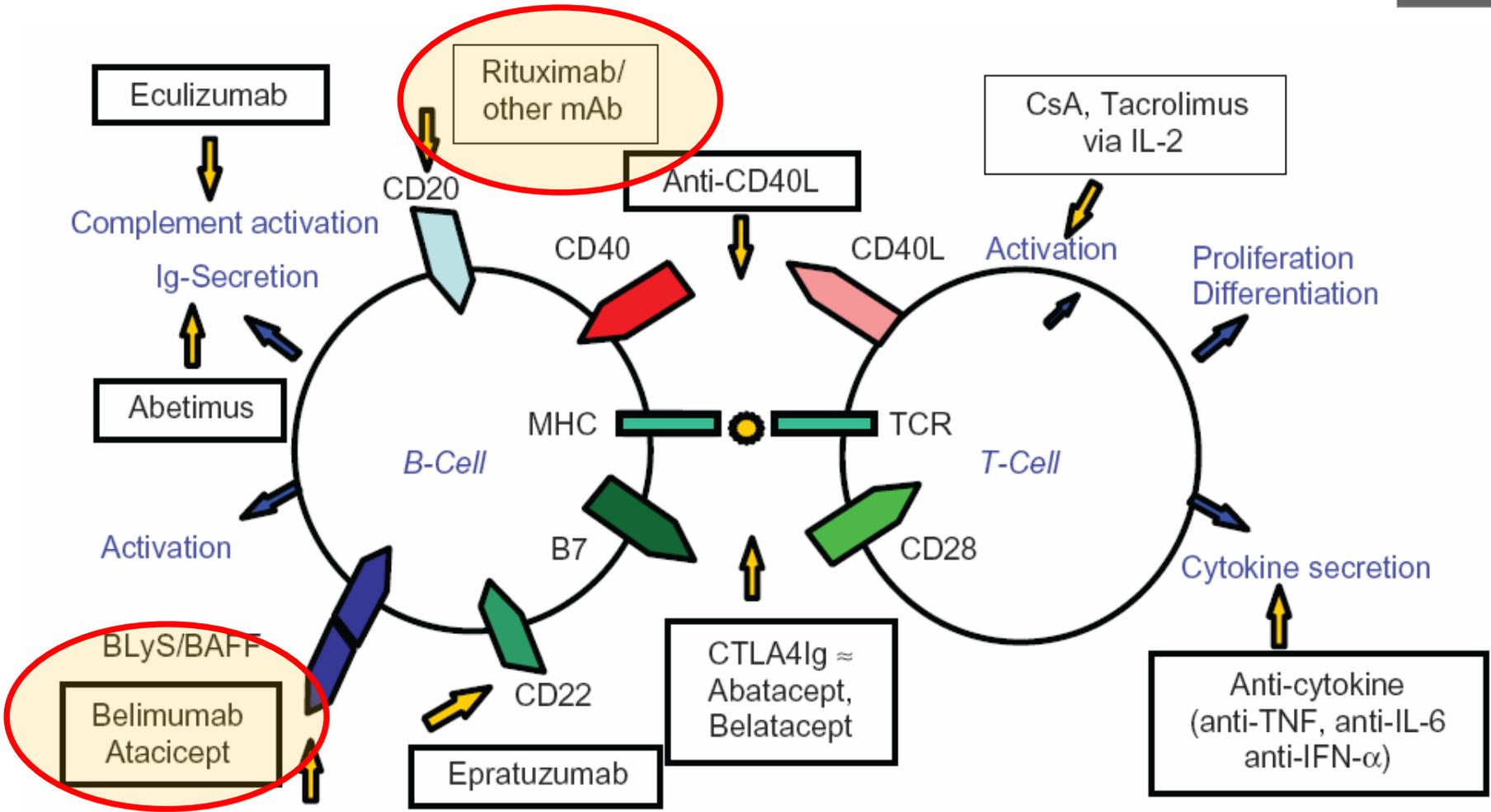
**Fac. estimulante GM  
Eritropoyetina**

**Leuprorelina  
Anticonceptivos.**

**MESNA**

← **REDUCCION DE DOSIS** →

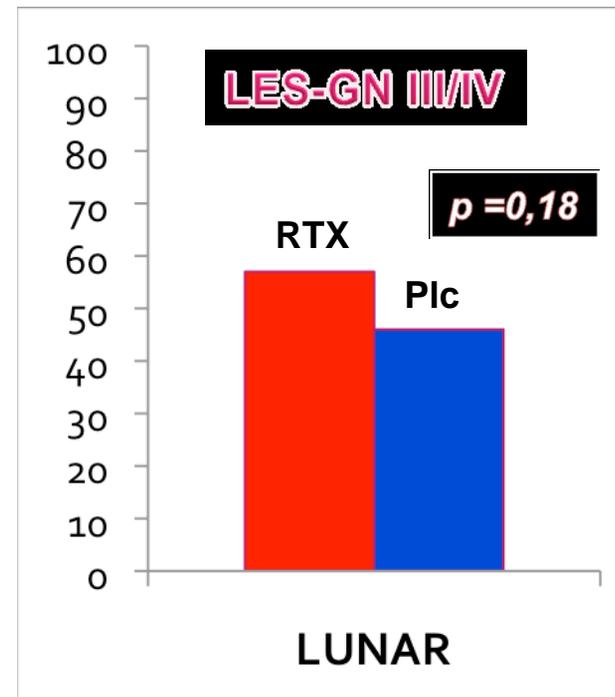
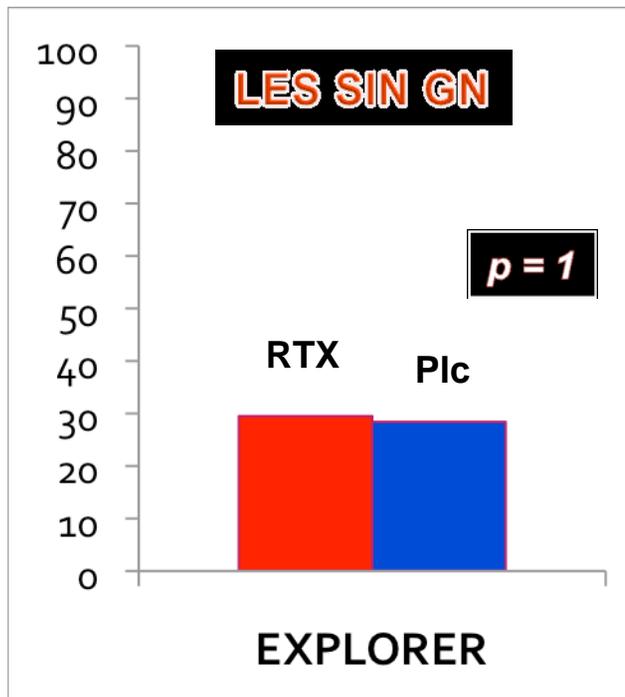
# Tratamientos biológicos (LES). (posibles dianas).



# Tratamientos del LES basados en bloqueo de linfocitos B.



## RITUXIMAB: 2 ENSAYOS CLÍNICOS



Porcentaje de respuesta completa o parcial (BILAG)

# Tratamientos del LES basados en bloqueo de linfocitos B.



□ 196 pacientes (procedentes de 14 centros europeos) con enfermedades sistémicas graves, recidivantes o resistentes / intolerantes a tratamiento convencional con inmunosupresores

□ 107 (55%) pacientes con LES.

- 48 (24 %) con nefritis.
  - 25 GN proliferativas (III/IV)
  - 23 nefritis no clasificadas

- Respuesta (parcial o completa)
  - Pacientes LES: 77 %
  - Nefritis proliferativa: 88 %

## Off-label use of rituximab in 196 patients with severe, refractory systemic autoimmune diseases

M. Ramos-Casals<sup>1</sup>, F.J. García-Hernández<sup>2</sup>, E. de Ramón<sup>3</sup>, J.L. Callejas<sup>4</sup>, A. Martínez-Berriotxo<sup>5</sup>, L. Pallarés<sup>6</sup>, L. Caminal-Montero<sup>7</sup>, A. Selva-O'Callaghan<sup>8</sup>, J. Oristrell<sup>9</sup>, C. Hidalgo<sup>10</sup>, R. Pérez-Alvarez<sup>11</sup>, M.L. Micó<sup>12</sup>, F. Medrano<sup>13</sup>, R. Gómez-de-la-Torre<sup>14</sup>, C. Díaz-Lagares<sup>1</sup>, M. Camps<sup>3</sup>, N. Ortego<sup>4</sup>, J. Sánchez-Román<sup>2</sup>, and the BIOGEAS Study Group\*

*Clinical and Experimental Rheumatology* 2010; 28: 000-000.

**Ramos Casals M et al, 2010**

# Tratamientos del LES basados en bloqueo de linfocitos B.

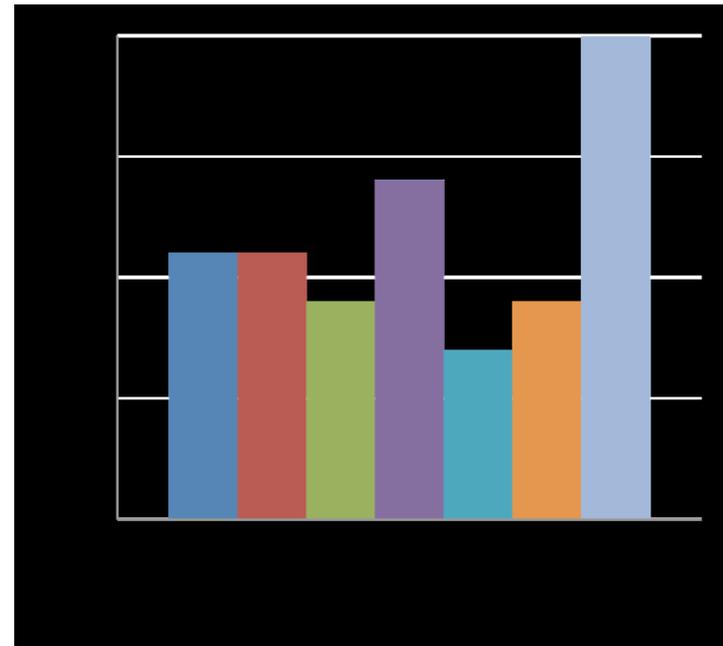
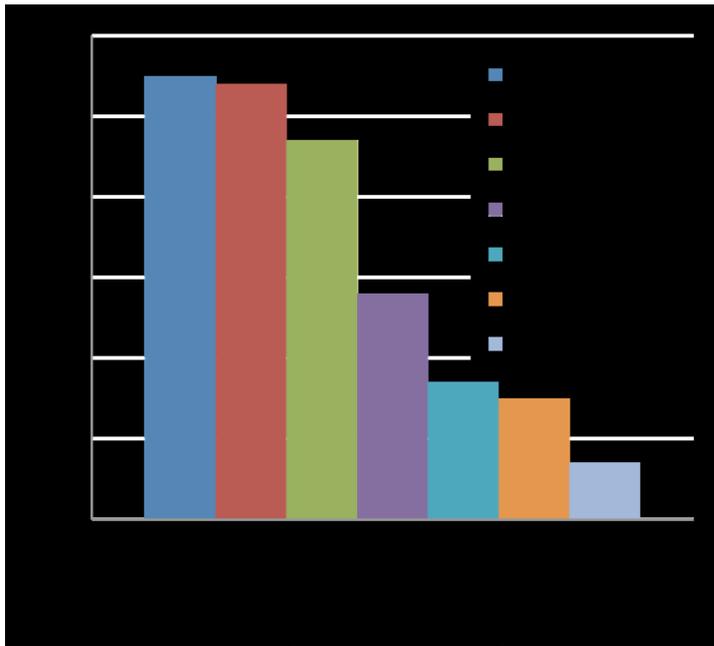


## Rituximab in systemic lupus erythematosus A systematic review of off-label use in 188 cases

Lupus 2008; 18:767-776

M Ramos-Casals<sup>1</sup>, MJ Soto<sup>1</sup>, MJ Cuadrado<sup>2</sup> and MA Khamashta<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Autoimmune Diseases "Josep Font", Department of Autoimmune Diseases, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clinic, Barcelona, Spain; and <sup>2</sup>Lupus Research Unit, The Rayne Institute, King's College London School of Medicine at Guy's, King's and St Thomas' Hospitals, St Thomas' Hospital, London, UK



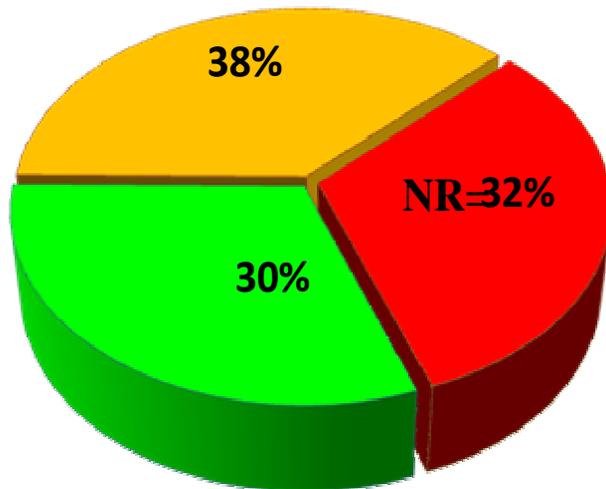
*Ramos Casals M et al, 2008*

# Tratamientos del LES basados en bloqueo de linfocitos B.

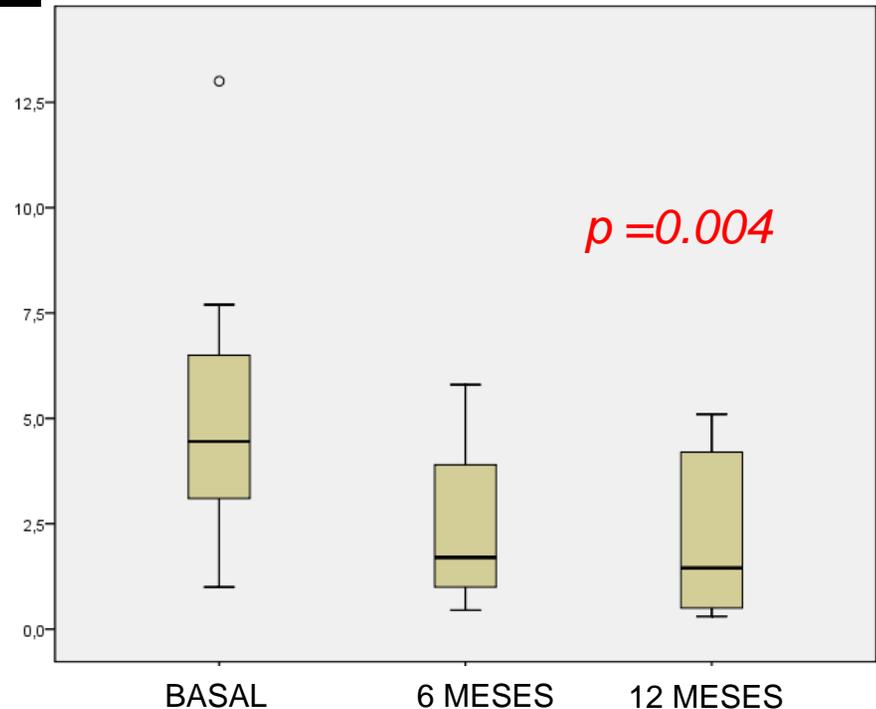


Rituximab en nefritis lúpica refractaria y/o grave (N=185)  
BIOGEAS-UK Multicenter Registry

■ Respuesta completa ■ Respuesta parcial ■ No respuesta



RESPUESTA A RITUXIMAB A 12 MESES



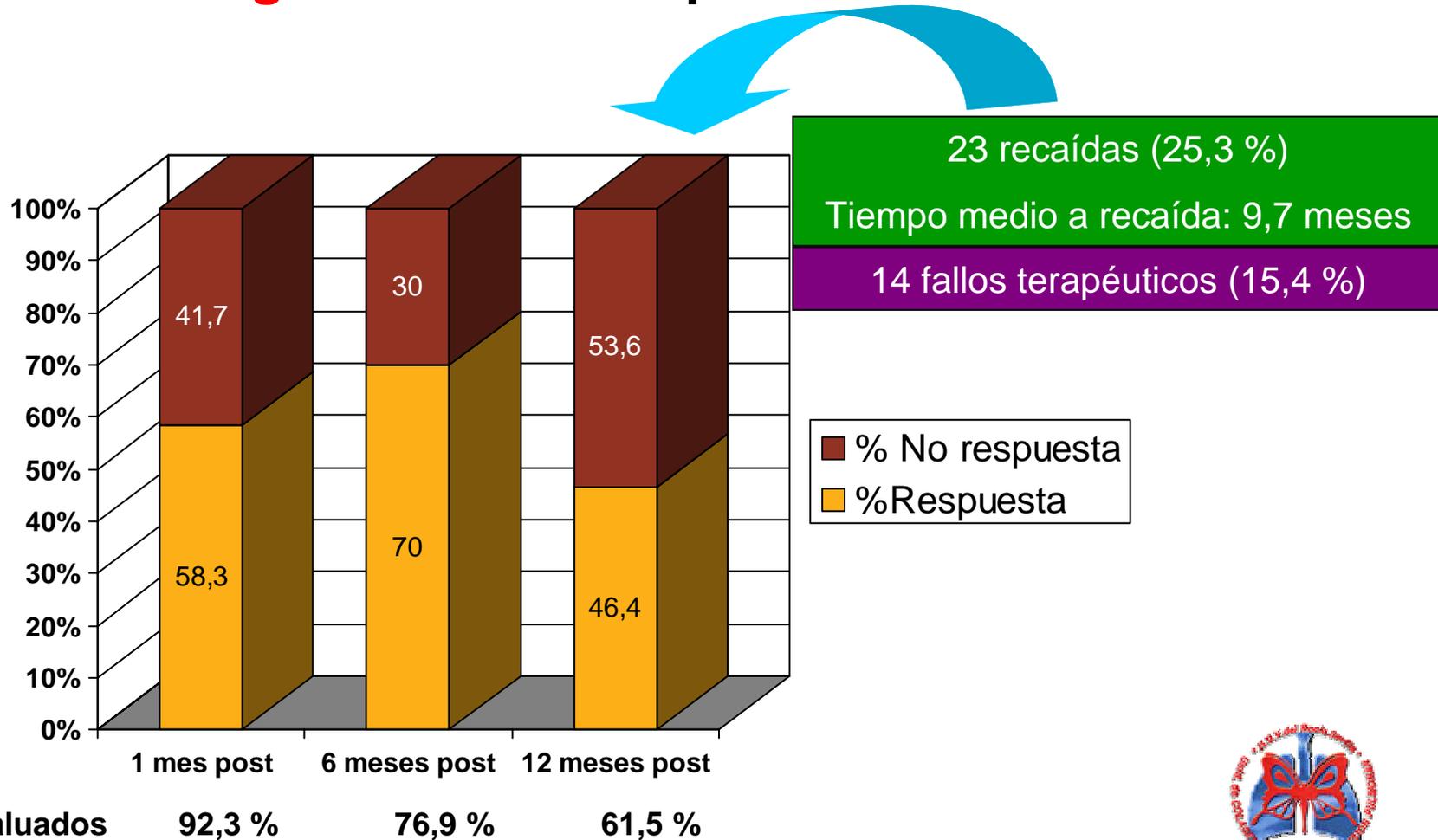
PROTEINURIA 24 horas (gr.)

Datos aportados por el Dr. Díaz Lagares (GEAS-Sevilla 2010)

# Tratamientos del LES basados en bloqueo de linfocitos B.



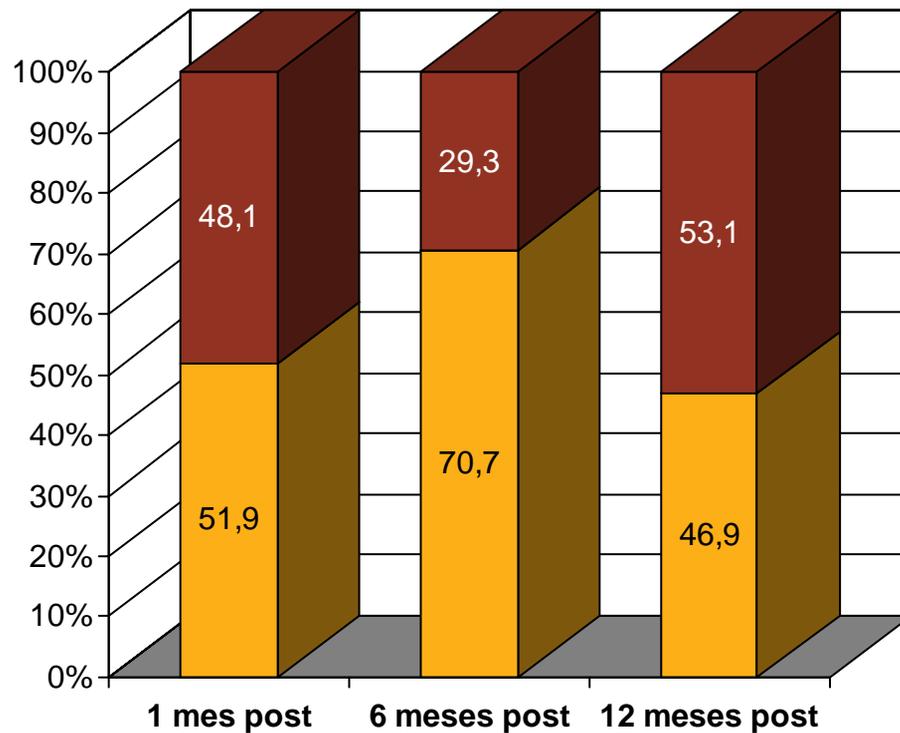
## ■ Valoración **general** de la respuesta a RTX.



# Tratamientos del LES basados en bloqueo de linfocitos B.



- **Valoración de respuesta a RTX en pacientes con glomerulonefritis (55).**



15 recaídas (27,3 %)  
Tiempo medio a recaída: 11 meses  
6 fallos terapéuticos (10,9 %)

■ % No respuesta  
■ % Respuesta

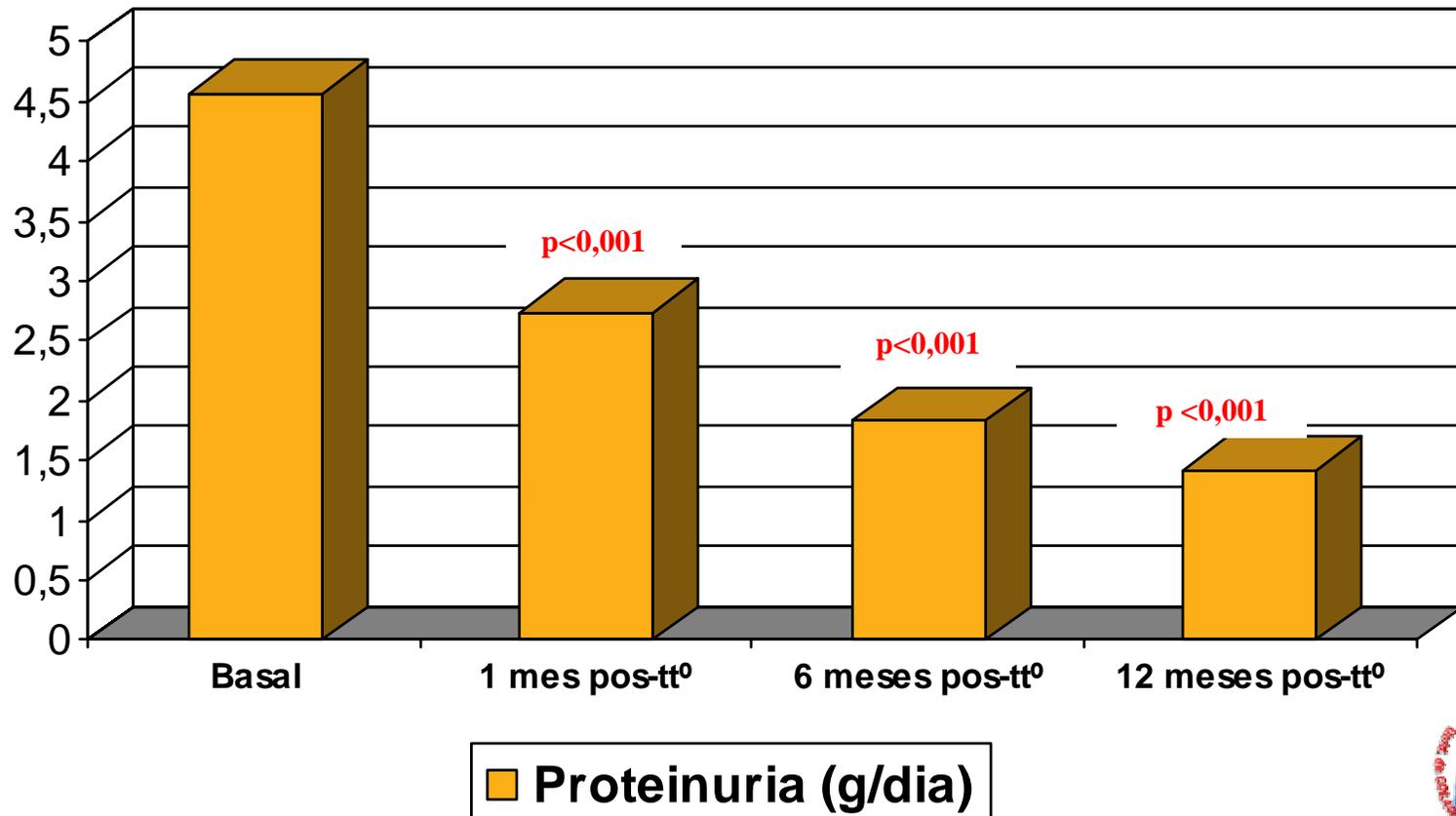
Ciclos evaluados 94,5 % 74,5 % 58,2 %



# Tratamientos del LES basados en bloqueo de linfocitos B.



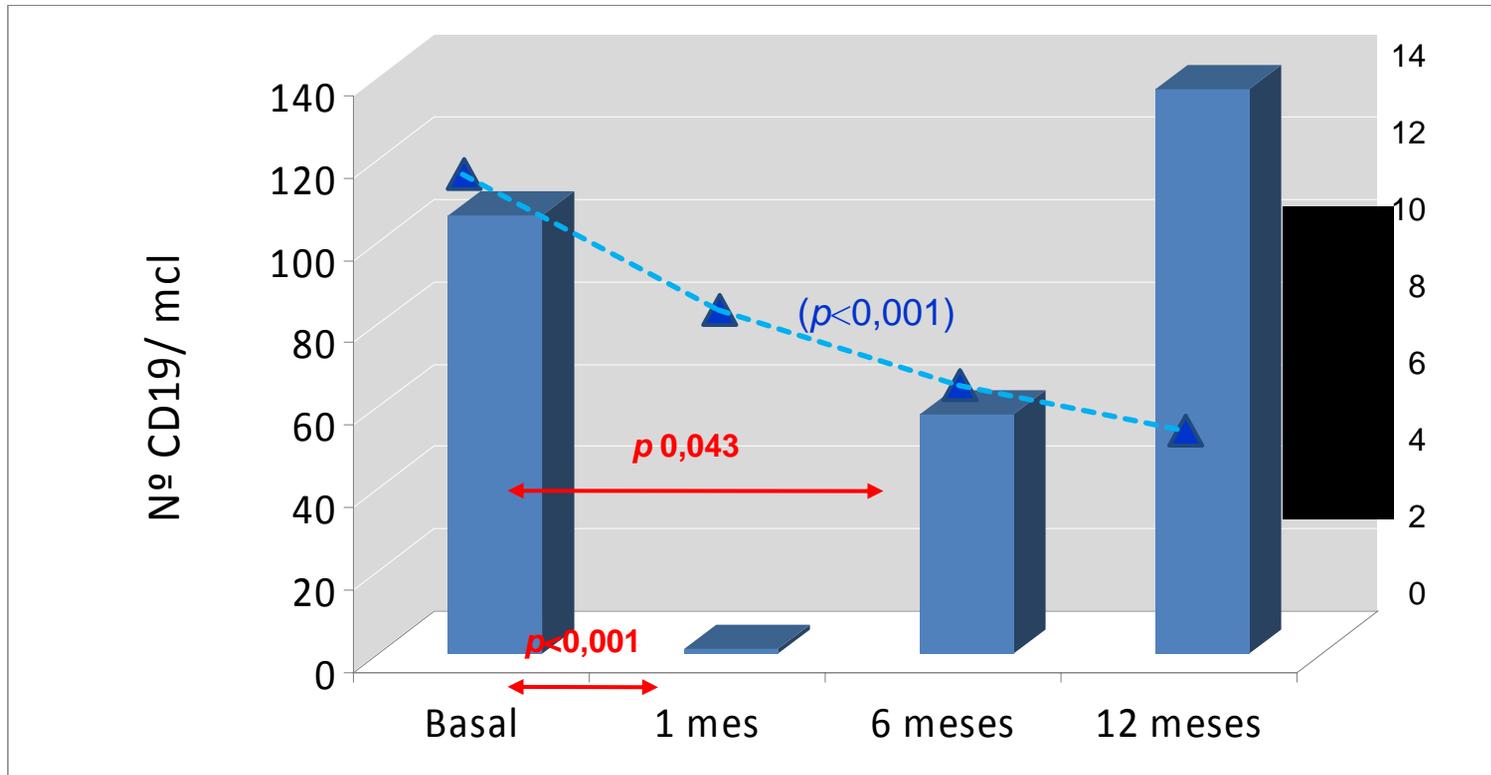
- HUVR. Reducción de proteinuria inducida por RTX.



# Tratamientos del LES basados en bloqueo de linfocitos B.



- HUVR. Evolución de linfocitos B y SLEDAI inducida por RTX (LES).



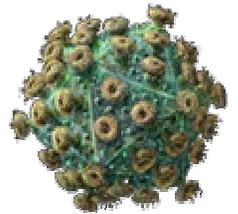
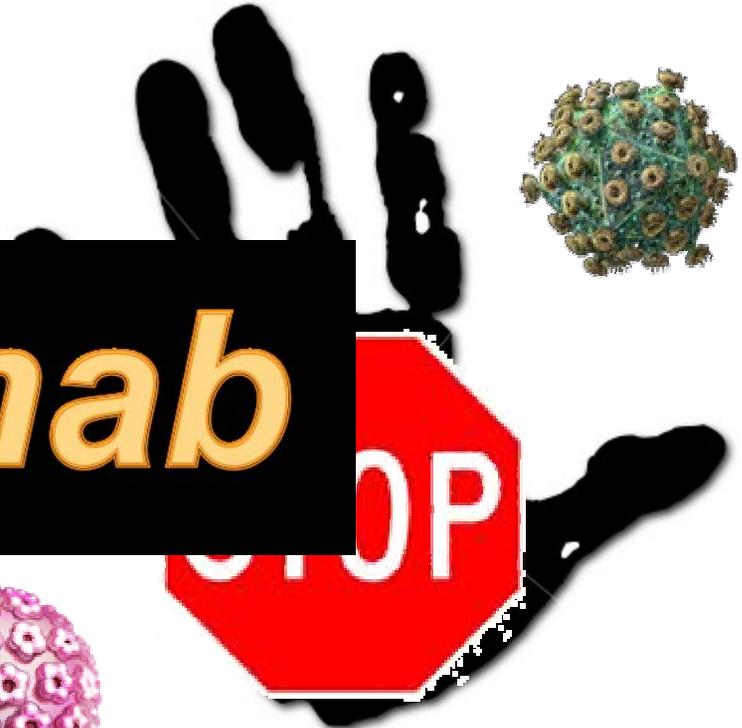
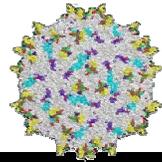
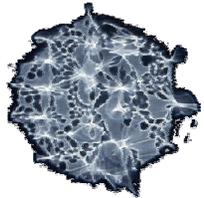
■ CD-19+  
▲ SLEDAI



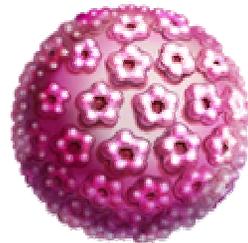
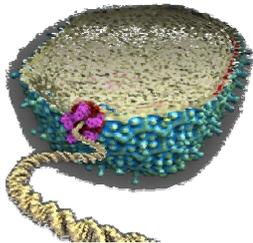
# Tratamientos del LES basados en bloqueo de linfocitos B.



**BELONG**



**Ocrelizumab**

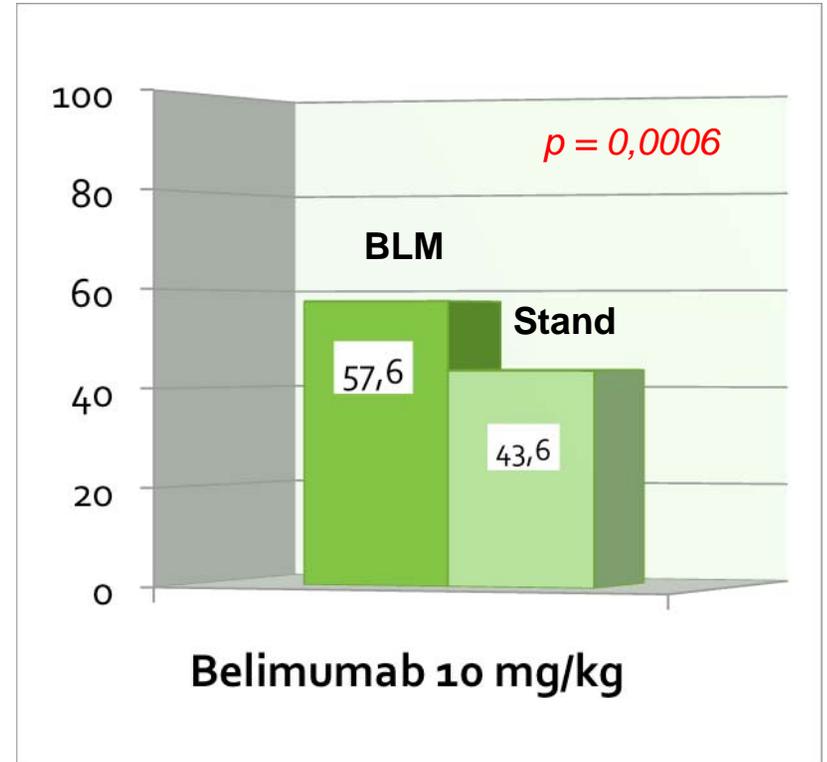
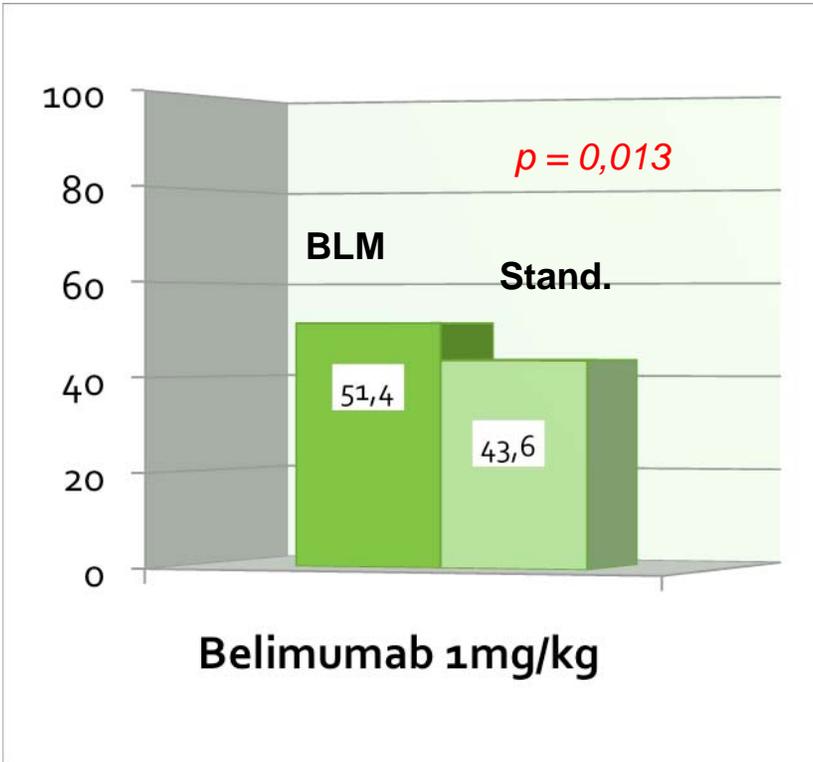


**Anti CD-20 humanizado**



## BELIMUMAB

### BLISS 52 (SRI a las 52 semanas)



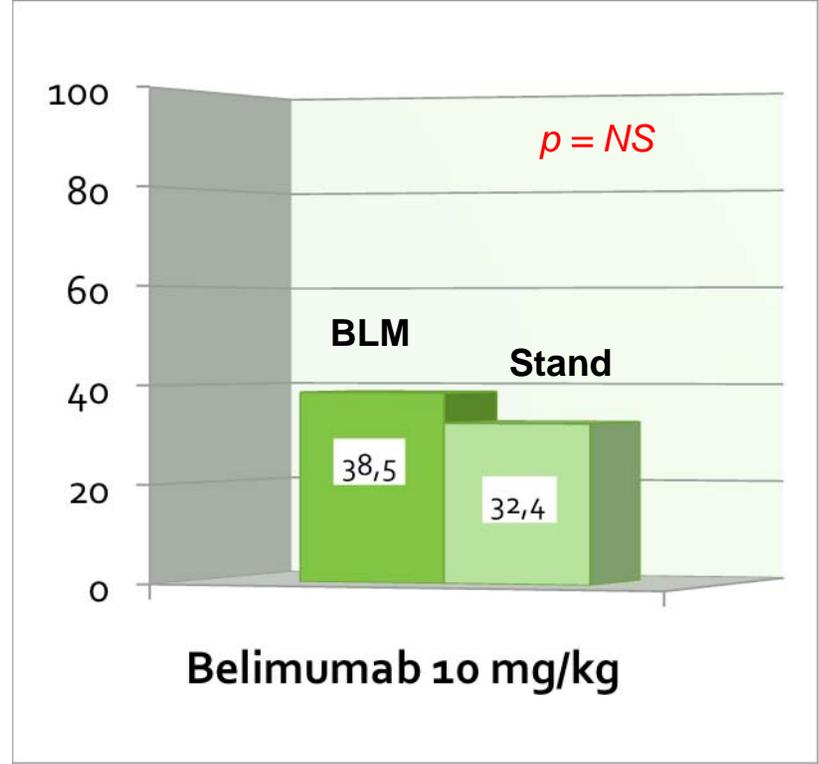
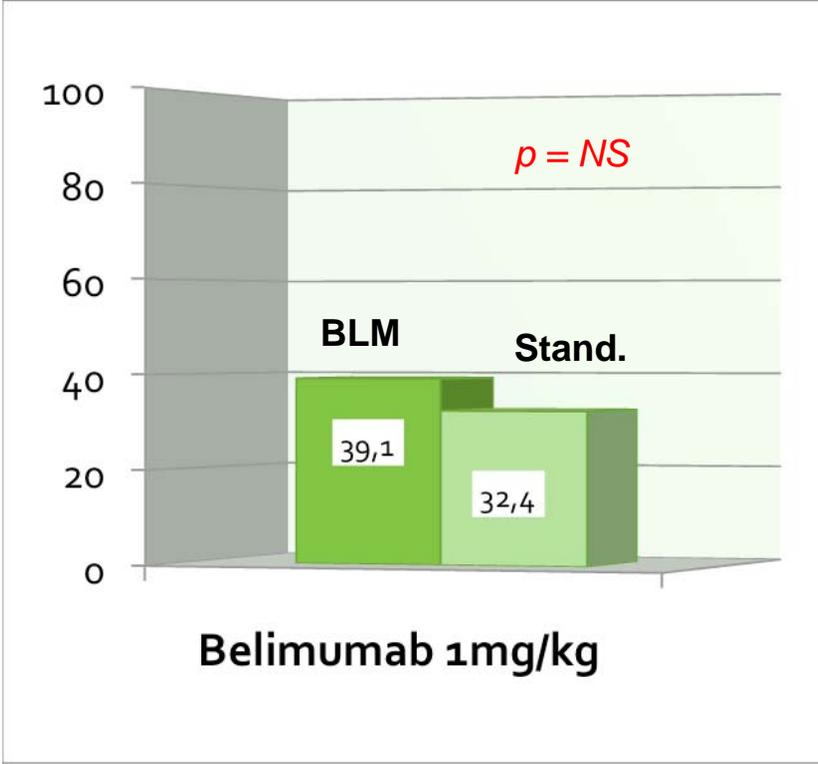
***Belimumab, a BLYS-specific inhibitor, reduced disease activity, flares and prednisone use in patients with active SLE: efficacy and safety results from the phase 3 BLISS-52 study. Navarra S. et al.***



# Estudios del LES basados en bloqueo de linfocitos B.



## BLISS 76 (SRI a las 76 semanas)



***Belimumab, a BLYS-specific inhibitor, reduces disease activity and severe flares in seropositive SLE patients: BLISS-76 study.- Van Vollenhoven R. et al.***



## Los del LES basados en bloqueo de linfocitos B.



### **¿Qué es el SRI (SLE Responder Index)?**

Respuesta del paciente definida como:

1. **Mejoría de 4 puntos en la escala SELENA-SLEDAI.**
2. **Sin empeoramiento significativo del BILAG.**
3. **Sin empeoramiento significativo (impresión del médico) según la escala PGA.**

***Belimumab, a BLYS-specific inhibitor, reduces disease activity and severe flares in seropositive SLE patients: BLISS-76 study.- Van Vollenhoven R. et al.***



	SRI Rate at Week 52			SRI Rate at Week 76		
SELENA SLEDAI	Placebo N=275	1 mg/kg N=271	10 mg/kg N=273	Placebo N=275	1 mg/kg N=271	10 mg/kg N=273
≥4-point reduction	33.5%	40.6% <i>p=0,089</i>	43.2%* <i>p=0,017</i>	32.4%	39.1% <i>p=0,11</i>	38.5% <i>p=0,13</i>
↓						
≥5-point reduction	20.4%	31.0%** <i>p=0,004</i>	32.6%*** <i>p=0,001</i>	21.8%	28.4% <i>p=0,08</i>	30.8%* <i>p=0,014</i>
↓						
≥6-point reduction	18.9%	28.8%** <i>p=0,007</i>	30.8%** <i>p=0,001</i>	20.4%	26.9% <i>p=0,075</i>	28.9%* <i>p=0,015</i>
↓						
≥7-point reduction N=649	13.4%	19.4% <i>p=0,088</i>	21.3%* <i>p=0,028</i>	13.9%	21.7%* <i>p=0,027</i>	21.8%* <i>p=0,017</i>

**Belimumab, a BLYS-specific inhibitor, reduces disease activity and severe flares in seropositive SLE patients: BLISS-76 study.- Van Vollenhoven R. et al.**



	SRI Rate at Week 52			SRI Rate at Week 76		
SELENA SLEDAI	Placebo N=275	1 mg/kg N=271	10 mg/kg N=273	Placebo N=275	1 mg/kg N=271	10 mg/kg N=273
≥4-point reduction	33.5%				38.5%	<i>p=0,13</i>
↓						
≥5-point reduction	20.4%				30.8%*	<i>p=0,014</i>
↓						
≥6-point reduction	18.9%	<i>p=0,007</i>	<i>p=0,001</i>		<i>p=0,075</i>	<i>p=0,015</i>
↓						
≥7-point reduction N=649	13.4%	19.4% <i>p=0,088</i>	21.3%* <i>p=0,028</i>	13.9%	21.7%* <i>p=0,027</i>	21.8%* <i>p=0,017</i>

**BELIMUMAB (¿y Rituximab?)  
es ESPECIALMENTE EFICAZ  
(más que “el placebo”)  
en pacientes MÁS GRAVES.**

*Belimumab, a BLYS-specific inhibitor, reduces disease activity and severe flares in seropositive SLE patients: BLISS-76 study.- Van Vollenhoven R. et al.*

# ¿Por qué los resultados son tan dispares y decepcionantes?



- Pocas diferencias esperables en ensayos sobre pacientes con actividad leve-moderada (*habitualmente con tratamiento con ccs. en ambos grupos*).
- Falta de homogeneidad en los criterios de respuesta.
- “Ruido de fondo”: poco efecto previsible cuando se compara un biológico frente a fármacos potentes en el grupo placebo.
- Heterogeneidad (clínica, genética...) de la enfermedad.
- Distintos efectos sobre diferentes órganos.
- La respuesta no tiene por qué ser la misma en fase inicial y en recaídas.
- No hay información respecto a efecto de nuevos tratamientos en pacientes resistentes a medicación previa (*se contempla en registros pero no en ensayos*).

***Bien: y...***



***... con cuál nos quedamos?***

# ESQUEMA GENERAL DE TRATAMIENTO (GN LÚPICA)



## Inducción

MTP iv: 1 g x 3-5 días y  
PR oral: 1 mg/kg/día y  
reducción progresiva.

+

**CYC iv**  
Estándar: 0,5-1 g mensual (x6)  
Euro lupus: 500 mg q 2 sem.(x6)  
**UCVR: 750 mg mensual (x6)**  
[CYC oral: 2 mg/kg/día.]

o

**MFMF: 2-3 g/d**  
(o **AMF: 1,44 g/d**)  
x 6 meses

*Si resistencia o recaída*

Cambiar: **CYC ↔ MF** o  
500 mg/sem **CYC (x6) (UCVR)** o  
Asociar **CYC + MF (UCVR)** o  
Añadir **RTX**

## Mantenimiento

¿2-3 años?

PR: mínima dosis oral

deseable=0  
(UCVR)

+

**MFMF 1-2g/d ó**  
**AMF 1,44 g/d**

o

**AZA 1-2**  
**mg/kg/d**

o

**CYC 750 mg**  
**iv/3 meses (UCVR)**

## Medidas Generales

**IECA/Espironolactona.**  
**Control hidroelectrolítico/nutricional**  
**Protección ovárica.**  
**Prevención de osteoporosis.**  
**Prevención y control de infecciones.**  
**Control de FR vascular.**  
**Control de efectos mielotóxicos**

MTP: metil-prednisona; AZA: azatioprina; CYC: ciclofosfamida; FR: factores de riesgo; IECA: inhibidores de enzima conversor de angiotensina; MFMF: micofenolato de mofetilo; AMF: ácido micofenólico; RTX: rituximab; UCVR: Unidad de Colagenosis del Hosp. Virgen del Rocío;

*Adaptar la intensidad del tratamiento a la mayor o menor agresividad de la clínica y a la respuesta inicial.*

*Limitar la duración de los tratamientos más agresivos a los periodos de actividad de la enfermedad.*

*Combinar los beneficios de los nuevos medicamentos con la eficacia demostrada de los ya conocidos.*