



### Introducción

El compromiso renal es una de las manifestaciones más graves del lupus eritematoso sistémico (LES). Si bien la mortalidad ha disminuido significativamente luego de la introducción de la terapia con ciclofosfamida, esta complicación aún se asocia con elevada morbimortalidad. Según datos de la cohorte del Grupo Latino Americano de Estudio de Lupus (GLADEL), más del 50% de los pacientes latinoamericanos con LES tienen algún tipo de compromiso renal, siendo su prevalencia mayor en la población mestiza.<sup>1</sup>

La nefropatía lúpica es difícil de identificar clínicamente, por lo cual la presentación más habitual es mediante hallazgos de laboratorio como proteinuria, presencia de cilindros urinarios, hematuria, elevación de los valores de creatinina sérica e hipertensión arterial.

### Análisis de Orina

Es el método más importante y efectivo para detectar y monitorear la actividad de la nefritis lúpica. El sedimento de orina debe ser recolectado de chorro medio, de la primera orina de la mañana, y no debe estar refrigerado. La hematuria (generalmente microscópica, raramente macroscópica) indica enfermedad inflamatoria glomerular (si existen glóbulos rojos dismórficos) o tubulointersticial. Los cilindros granulares y grasos reflejan estados proteinúricos, mientras que los cilindros celulares (leucocitarios, eritrocitarios o mixtos) reflejan estados nefríticos. Los cilindros anchos y cerosos implican falla renal crónica.

En la enfermedad proliferativa severa, se puede hallar un sedimento conteniendo todo el espectro de células y cilindros (sedimento telescópico), como resultado de enfermedad glomerular y tubular grave, superpuesta con daño renal crónico. La estimación de la proteinuria idealmente debería realizarse mediante la recolección de orina de 24 h, pero también está aceptada la utilización del índice proteinuria/creatininuria en una muestra de orina al azar, el cual demuestra buena correlación con la proteinuria de 24 h. Además, este recurso no está afectado por errores en la recolección, y ha sido recomendado por el *American College of Rheumatology* ACR para definir los criterios de respuesta al tratamiento.<sup>2,3</sup>

### Serología

Según la evidencia de ensayos clínicos y estudios epidemiológicos, existe una relación entre el incremento en los títulos de los anticuerpos anti DNA y el descenso de complemento, con peor evolución del compromiso renal a largo plazo. Además, los anticuerpos anti DNA y los niveles de C<sub>3</sub> y C<sub>4</sub> son útiles para monitorear la actividad de la

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<i>Nombre</i>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<i>Firma</i>		
<i>Fecha</i>	27/05	10/06



nefritis lúpica y para guiar el tratamiento. Los pacientes con títulos de anti DNA en aumento requieren un monitoreo estricto para evidenciar la aparición de nefritis lúpica. Debido a que es común la deficiencia de C<sub>4</sub> entre los pacientes con LES, al tiempo que los valores de C<sub>3</sub> y C<sub>4</sub> son raramente discordantes, se prefiere el C<sub>3</sub> para monitoreo.

### **Biopsia Renal**

Es esencial para determinar la clase de compromiso renal, debido a que la identificación de la lesión anatomopatológica es lo que guiará el tratamiento. La mayoría de los pacientes con LES presentan alguna anormalidad en la biopsia renal. Además de glomerulonefritis, el compromiso renal del LES puede deberse también a nefritis intersticial, enfermedad tubular, microangiopatía trombótica, vasculitis, aterosclerosis y vasculopatía lúpica, o ser secundario a comorbilidades, como por ejemplo diabetes o hipertensión.

Las indicaciones de biopsia renal incluyen:<sup>4</sup>

- Proteinuria  $\geq 0.5$  g/24 horas, especialmente si se acompaña de hematuria glomerular y/o cilindros celulares
- Considerar la biopsia en caso de hematuria glomerular, leucocituria o disminución del filtrado glomerular aislados (sin proteinuria), habiendo descartado otras causas.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) desarrolló una clasificación para nefritis lúpica en 1974, la cual sufrió varias modificaciones a lo largo de los años. La última variante ocurrió en 2003, cuando fue adaptada a un nuevo sistema de clasificación auspiciado por la Sociedad Internacional de Nefrología y la Sociedad de Patología Renal. Este sistema de clasificación se describe en la tabla 1.<sup>5</sup>

**Tabla 1. Clasificación de la Nefritis Lúpica**

Clase	Nombre	Descripción
Clase I	Nefritis lúpica mesangial mínima	Glomérulos normales por microscopía óptica (MO), pero con depósitos inmunes mesangiales por inmunofluorescencia (IF).
Clase II	Nefritis lúpica proliferativa mesangial	Hiper celularidad mesangial pura de cualquier grado, o expansión de la matriz mesangial (MO), con depósitos inmunes mesangiales. Puede haber algunos depósitos aislados subepiteliales o subendoteliales, visibles por IF o microscopía electrónica (ME), no por MO.
Clase III	Nefritis lúpica focal	Glomerulonefritis (GN) focal, endo o extracapilar, global o segmentaria, activa o inactiva, comprometiendo $\leq 50\%$ de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunes subendoteliales focales, con o sin alteraciones mesangiales.
	Clase III A	Lesiones activas: nefritis lúpica proliferativa focal
	Clase III A/C	Lesiones crónicas y activas: nefritis lúpica proliferativa y esclerosante focal
	Clase III C	Lesiones crónicas inactivas con cicatrices glomerulares: nefritis lúpica esclerosante focal
Clase IV	Nefritis lúpica difusa	GN difusa, endo o extracapilar, global o segmentaria, activa o inactiva, comprometiendo $\geq 50\%$ de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunes subendoteliales difusos, con o sin alteraciones mesangiales. Esta clase se divide en nefritis lúpica difusa segmentaria (IV-S) cuando $\geq 50\%$ de los glomérulos comprometidos tienen lesiones segmentarias, y difusa global (IV-G) cuando $\geq 50\%$ de los glomérulos afectados tienen lesiones globales.
	Clase IV-S (A)	Lesiones activas: nefritis lúpica proliferativa difusa segmentaria
	Clase IV-G (A)	Lesiones activas: nefritis lúpica proliferativa difusa global
	Clase IV-S (A/C)	Lesiones crónicas y activas: nefritis lúpica proliferativa difusa segmentaria y esclerosante
	Clase IV-G (A/C)	Lesiones crónicas y activas: nefritis lúpica proliferativa difusa global y esclerosante
	Clase IV-S (C)	Lesiones crónicas inactivas con cicatrización: nefritis lúpica esclerosante difusa segmentaria
Clase IV-G (C)	Lesiones crónicas inactivas con cicatrización: nefritis lúpica esclerosante difusa global	
Clase V	Nefritis lúpica membranosa	Depósitos inmunes subepiteliales globales o segmentarios, o su secuela morfológica, por MO y por IF o ME, con o sin alteraciones mesangiales. Puede ocurrir en combinación con clase III o IV en

		cuyo caso ambas deben ser diagnosticadas. Puede mostrar grados avanzados de esclerosis.
Clase VI	Nefritis lúpica esclerosante avanzada	≥ 90% de los glomérulos globalmente esclerosados sin actividad residual

Junto con este sistema de clasificación, se adjuntó un sistema de clasificación de los *National Institutes of Health* (NIH) para lesiones activas y crónicas, con las cuales se establece un índice de actividad y cronicidad. Cada ítem recibe un puntaje de 0 a 3, con un máximo de 24 puntos para actividad y 12 para cronicidad (tabla 2).<sup>6</sup>

En la bibliografía se aprecia falta de consenso en cuanto a cuales lesiones responden al tratamiento, o en qué punto debería ser iniciada la terapia. Sin embargo muchos estudios han mostrado que las semilunas celulares, la necrosis glomerular con cariorrexis, los depósitos subendoteliales y la inflamación tubulointersticial se correlacionan con insuficiencia renal aguda y demostraron respuesta a la terapia inmunosupresora.

<b>Tabla 2. Lesiones en Nefritis Lúpica</b>	
<i>Lesiones Activas</i>	<i>Lesiones Crónicas</i>
Hiper celularidad endocapilar con o sin infiltración leucocitaria, con reducción luminal sustancial	Esclerosis glomerular (global o segmentaria)
Necrosis fibrinoide	
Cariorrexis	Adhesiones fibrosas
Ruptura de la membrana basal glomerular	
Semilunas celulares o fibrocelulares	Semilunas fibrosas
Depósitos subendoteliales identificables por microscopía óptica (asas de alambre)	
Trombos hialinos (complejos inmunes intraluminales)	

### **Recomendaciones para el Tratamiento**

Los objetivos principales de la terapia son la preservación de la función renal a largo plazo, la prevención de *flares*, evitar el daño relacionado al tratamiento y mejorar la supervivencia y la calidad de vida. El tratamiento inmunosupresor generalmente no está indicado en las clases I y VI, a menos que se necesite por enfermedad extra renal.<sup>4</sup>

El tratamiento de la nefritis lúpica se divide clásicamente en una fase de inducción a la remisión y una fase de mantenimiento de esa remisión. La inducción es el período de terapéutica intensiva, que tiene por objetivo lograr una respuesta clínica significativa y

sostenida; debe abarcar al menos entre 3 a 6 meses, o más si la enfermedad persiste activa. La fase de mantenimiento es un período de tratamiento menos intensivo, con el objetivo de mantener al paciente libre de enfermedad activa. Las terapias de mantenimiento se suelen administrar por vía oral y a la menor dosis posible; no existe un consenso en la literatura con respecto a cuanto debería durar este período.<sup>7</sup>

- **GN lúpica clases I y II:** se recomienda sólo tratamiento de sostén (bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona) y corticoides a dosis moderadas en los casos de GN clase II en que la proteinuria no responda a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).
- **GN lúpica clases III y IV:** los ensayos clínicos que evaluaron la eficacia del tratamiento de inducción con ciclofosfamida *versus* corticoides en monoterapia, concluyeron que la ciclofosfamida reducía el riesgo de duplicación de la creatinina, otorgaba una mejoría estable en la función renal y disminuía el riesgo de recaídas en forma significativa, con mayor riesgo de falla ovárica y leucopenia, pero igual riesgo en el desarrollo de infecciones. Posteriormente se efectuaron varios estudios de comparación entre el mofetil micofenolato (MMF) y la ciclofosfamida, mostrando una eficacia comparable, con un perfil de seguridad más favorable.<sup>8</sup> También ha sido estudiado el rituximab como tratamiento de inducción, concluyendo que es eficaz en caso de falla a otras terapias previas.<sup>9</sup> Se recomienda que el **tratamiento de inducción** se realice con corticoides (1 mg/kg/día) y ciclofosfamida intravenosa (IV) en dosis de 0.75 a 1 g/m<sup>2</sup> en pulsos mensuales por 6 meses, o 6 pulsos de 500 mg cada 15 días. En el caso de mujer u hombre en edad fértil, con deseos de concepción, es preferible el uso de MMF (2 a 3 g/día), o el esquema de 6 ciclos de ciclofosfamida IV 500 mg cada 15 días, junto con corticoides. En cuanto a la **terapia de mantenimiento**, puede realizarse con azatioprina o MMF, habiendo demostrado ambos una eficacia similar en términos de preservación de la función renal y disminución de las recaídas.
- **GN lúpica clase V:** si bien no existen datos de ensayos clínicos controlados aleatorizados en nefritis lúpica membranosa, la mayoría de los consensos de expertos recomiendan para los pacientes con proteinuria en rango nefrótico el tratamiento con corticoides de 0.5 a 1 mg/kg, asociados con un agente inmunosupresor (ciclofosfamida, MMF, ciclosporina A, tacrolimus, rituximab).<sup>4,7,10</sup>
- **GN lúpica clase VI:** no existen recomendaciones basadas en la evidencia, debido a la falta de ensayos clínicos controlados aleatorizados. El tratamiento depende del estadio clínico del paciente y de la decisión del médico tratante.



### **Terapias Complementarias**

Existen muchos factores que contribuyen al empeoramiento de la función renal, algunos de ellos prevenibles, incluidos hiperfiltración, hipertensión arterial sistémica, aterosclerosis acelerada y exposición a drogas nefrotóxicas. Por eso se recomiendan terapias complementarias para retrasar el daño renal y el desarrollo de comorbilidades.

Se recomienda el tratamiento con IECA en cualquier paciente con enfermedad glomerular y proteinuria persistente por más de 3 meses y/o pacientes hipertensos. Debe evitarse la administración de nefrotóxicos cuando sea posible (aminoglucósidos, antiinflamatorios no esteroideos, gadolinio, etc.) También es necesario el manejo de la dislipidemia para disminuir el riesgo cardiovascular asociado con el LES y la falla renal. A menudo se requiere tratamiento con estatinas, con el objetivo de disminuir el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad por debajo de 100 mg/dL.<sup>10</sup>

### **Criterios de Respuesta al Tratamiento**

El ACR definió parámetros de respuesta al tratamiento en nefritis lúpica proliferativa y membranosa, a fin de disponer de un criterio unificado para utilizar en ensayos clínicos, pero que a su vez también son aplicables en la práctica diaria.

Se define como respuesta completa a un sedimento urinario inactivo, una disminución en la proteinuria a 0.2 g/día o menos y un filtrado glomerular normal o estable. Una respuesta sostenida de al menos 3 a 6 meses puede ser considerada como remisión, pero no puede hablarse de remisión completa en ausencia de una nueva biopsia. Una respuesta parcial está definida por un sedimento inactivo, proteinuria menor o igual a 0.5 g/día, con filtrado glomerular normal o estable (menos de 10% de deterioro del basal, si este fue anormal).<sup>11</sup>

### **Indicaciones de Nueva Biopsia**

Se debería plantear una nueva biopsia renal en casos seleccionados, como, por ejemplo, empeoramiento o situación refractaria al tratamiento inmunosupresor, demostrada por la falla para disminuir la proteinuria más del 50%, proteinuria persistente más allá del año de tratamiento y/o empeoramiento del filtrado glomerular. También debería realizarse nueva biopsia renal en caso de recaída. La re-biopsia es útil para demostrar un cambio o progresión en la clase histológica, variación de los índices de actividad y cronicidad, brindar información pronóstica o detectar otras patologías que podrían estar afectando el riñón.<sup>7</sup>



### **Enfermedad Renal Terminal**

Cuando el paciente llegue a un valor de filtrado glomerular de menos de 30 ml/min, se recomienda comenzar a planificar el trasplante renal. La opinión de expertos sugiere que la actividad clínica del LES debería estar quiescente en la etapa previa al trasplante y el paciente no estar recibiendo inmunosupresores ni más de 10 mg/día de prednisona para lograr un mejor resultado.

El LES clínicamente activo se caracteriza por mejorar con el desarrollo de enfermedad renal crónica, pero esto puede no suceder en todos los pacientes. Debe considerarse la diálisis como puente hasta el trasplante renal. Existe alguna evidencia de que los pacientes con diálisis peritoneal tienen mejores resultados postransplante que aquellos que realizan hemodiálisis; sin embargo, esto no siempre es posible, ya que para la diálisis peritoneal se requiere la presencia de función renal residual. La supervivencia del injerto y del paciente con nefritis lúpica trasplantado es igual a la de los pacientes no lúpicos transplantados.<sup>10</sup>

### **Nefritis lúpica y Embarazo**

Debido a que el LES se presenta más frecuentemente en mujeres en edad reproductiva, es común encontrarse ante una paciente con LES y deseo de embarazo, o con reactivación de su enfermedad durante la gestación, con requerimiento de tratamiento intensivo. El embarazo puede incrementar la actividad del LES y también los efectos nocivos sobre el riñón, así como potencialmente acelerar la progresión a enfermedad renal terminal. Además, estos embarazos son de alto riesgo de complicaciones fetales y maternas, incluyendo aborto espontáneo, parto prematuro, retraso del crecimiento intrauterino y preeclampsia. Existen diversos factores pronósticos para estas complicaciones, como hipertensión, síndrome antifosfolípido y compromiso renal.<sup>10</sup>

En pacientes con nefropatía lúpica, se recomienda el embarazo después de al menos 6 meses de remisión de la nefropatía. Durante la gestación, se define como brote renal la presencia de sedimento urinario activo, un incremento de la proteinuria mayor a 2 g/24 h (si la proteinuria previa era menor a 3.5 g/24 h) o del doble del valor basal (si era mayor a 3.5 g/24 h) y el aumento del 30% del valor basal de la creatinina sérica.

Las drogas para el tratamiento de la nefritis lúpica que son seguras para ser utilizadas durante el embarazo son hidroxicloroquina, corticoides, azatioprina, ciclosporina y tacrolimus. No deben utilizarse por su potencial teratogenicidad la ciclofosfamida y el MMF.<sup>12</sup>



### **Bibliografía**

1. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano E, Gentiletti S y col. The GLADEL Multinational Latin American Prospective Inception Cohort of 1,214 Patients With Systemic Lupus Erythematosus. Ethnic and Disease Heterogeneity Among Hispanics. *Medicine* 2004;83(1):1-17
2. Christopher-Stine L, Petri M, Astor BC, Fine D. Urine protein-to-creatinine ratio is a reliable measure of proteinuria in lupus nephritis. *J Rheumatol* 2004;31(8):1557-9.
3. Leung YY, Szeto CC, Tam LS, Lam CW, Li EK. Urine protein-to-creatinine ratio in an untimed urine collection is a reliable measure of proteinuria in lupus nephritis. *Rheumatology* 2007;46:649–652
4. Bertias JK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1771–1782
5. Weening J J, D'agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE. The Classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus Revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004;15: 241–250
6. Austin HA 3rd, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contributions of clinical and histologic data. *Kidney Int* 1994;45(2):544-550.
7. Sociedad Argentina de Reumatología y Sociedad Argentina de Nefrología. Primer Consenso Argentino sobre Diagnóstico y Tratamiento de la Nefropatía Lúpica. *Rev Arg Reumatol*. 2011;22 (4): 06-37
8. Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, Chadban SJ, Kerr PG, Atkins RC. Treatment for lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004
9. Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Rituximab in systemic lupus erythematosus: A systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus* 2009;18(9):767-776.
10. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, y col. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res* 2012;64(6):797-808
11. Renal Disease Subcommittee of the American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria. The American College of Rheumatology Response Criteria for Proliferative and Membranous Renal Disease in Systemic Lupus Erythematosus Clinical Trials. *Arthritis Rheum* 2006;54(2):421-432
12. Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD, Bailey KR, Norby SM, Garovic VD. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(11):2060-8.