

Nefropatía lúpica

JA Castellano Cuesta

Hospital Arnau de Vilanova, Valencia

Alicante, 17 de noviembre de 2018

Índice

- **Valoración clínica.**
- **Valoración histológica.**
- **Estrategias de tratamiento.**

Introducción

- **Nefritis lúpica: 25-50%.**
- **Tasas de ERCT 10-20 años: 10%.**
- **Morbilidad alta:**
 - **Cardiovascular, infecciones y cáncer.**
 - **Alta utilización de servicios de salud.**
 - **Altos de costes.**
- **Aumento de mortalidad.**

Valoración clínica

Reumatólogo

Nefrólogo

1. Diagnóstico precoz

Información a la paciente

- **Control frecuente de:**
 - **Tensión arterial (HTA), edemas, orina espumosa.**
 - **Proteinuria, hematuria, leucocituria (tiras reactivas)**
 - **Revisión urgente anticipada**
 - **Controles clínicos y analíticos periódicos**
 - **Buena adherencia**

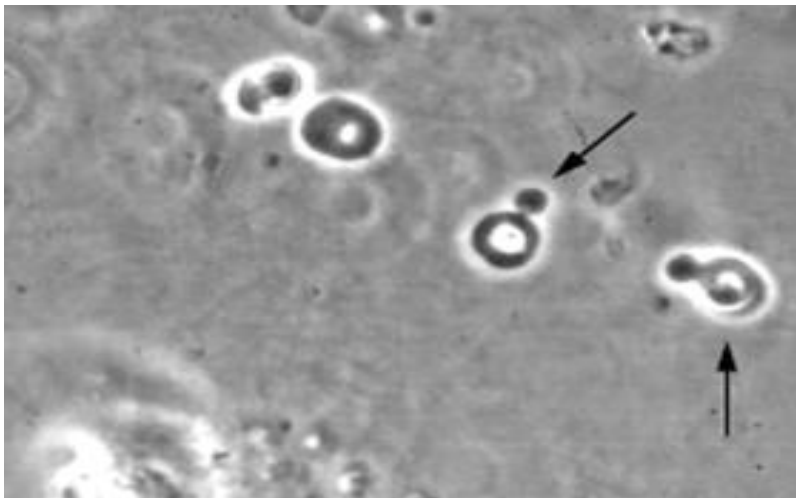
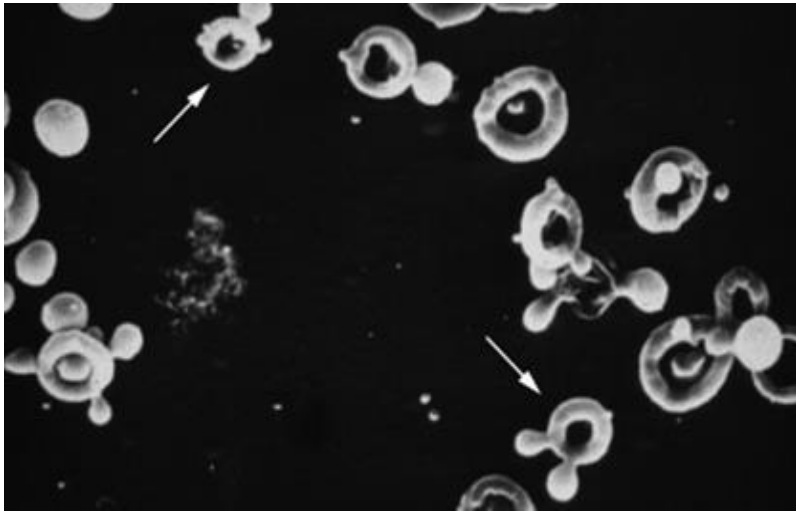
2. Presentación clínica

Estudio RELESSER

- **Creatinina al inicio 0,9 mg/dl. FGE 87.**
- **Proteinuria > 500 mg/24 horas: 95 % (2,5 gr).**
- **Hematuria: 80 %. Hematíes dismórficos > 25%.**
- **Cilindros celulares: 67 %.**
- **Leucocituria: 58 %.**
- **HTA al inicio: 38 %.**

Galindo Izquierdo M. Medicine 2016.

Acantocitos (G 1) > 5% **(sensibilidad 52%; especificidad 98%)**



3. Valoración global

Manifestaciones clínicas sistémicas

- Manifestaciones cutáneas
- Manifestaciones articulares
- Manifestaciones pleuropulmonares
- Manifestaciones cardíacas
- Manifestaciones hematológicas
- Manifestaciones neurológicas
- Manifestaciones vasculíticas
- Manifestaciones de SAF
- Índice de actividad y daño acumulado

4. Correlación clínica-histología

I) Mesangial mínima	Silente
II) Mesangial proliferativa	Microhematuria Proteinuria leve o moderada < 1 gr
III, IV, mixtas V) Proliferativas	Síndrome nefrítico y/o nefrótico (IR) HTA Sedimento activo Anti-DNA +++ y C3 bajo
V) Membranosa	Síndrome nefrótico Sedimento normal
VI) Esclerosante avanzada	IR progresiva HTA Proteinuria

5. Estratificación del riesgo de ERCT

Datos clínicos de mal pronóstico

- | • Sexo masculino. |
|---|
| • Menores de 24 años. |
| • Bajo nivel educativo y socioeconómico. |
| • Etnia afroamericana o hispanoamericana. |
| • Retraso del tratamiento inmunosupresor. |
| • Proteinuria en rango nefrótico. |
| • Brotes nefríticos recidivantes. |
| • Actividad sistémica persistente. |
| • Tasa de filtrado glomerular reducida. |
| • HTA grave no controlada. |
| • Anemia grave (Hb < 10 g/dl). |
| • Anticuerpos antifosfolípidos. |

6. Control de la nefritis lúpica

- **Inicialmente cada 2-4 semanas:**
 - **Valoración clínica:** actividad extrarrenal y renal. TA.
 - **Laboratorio:** urea, cr, filtrado, sedimento, proteinuria, cociente Pr/Cr en orina, iones, albúmina, hemograma.
- **Posteriormente, cada 3-6 meses:**
 - Proteinuria de 24 horas, C3, C4, anti-DNA
- **Ante un nuevo brote**

7. Criterios de respuesta

- **Función renal:**
 - mejoría: FG aumenta 25%.
 - empeoramiento: FG desciende 25%.
- **Cociente Proteinuria/creatinina u:**
 - mejoría: reducción del 50%
parcial: Pr/Cr 0,2-2,0
completa: Pr/Cr < 0,2
- **Sedimento:**
 - mejoría: se transforma de activo en inactivo
(5 hematíes, 5 leucocitos, 0 cilindros)

8. Respuesta renal completa

- FGE > 90 mL/min/1,73 m²
- Cociente proteinuria/creatinina u < 0,2
- Sedimento urinario inactivo.
- Albumina plasmática normal.
- Normalización del complemento.
- Negativización de anti-DNA.

“Valoración histológica”

Anatomopatólogo

Reumatólogo

Nefrólogo

Biopsia recomendada

- **Anatomopatólogo experto.**
- **Microscopía de luz óptica, inmunofluorescencia y microscopía electrónica.**

INDICACIONES:

- **Proteinuria > 500 mg/24 horas.**
- **Sedimento activo:** descartar infección.
- **Insuficiencia renal inexplicada:** Cr > 1,5 mg/dl o aumento significativo.

¿Por qué se recomienda ?

1. La información que proporciona es insustituible por ningún biomarcador actual.
2. Ayuda a estratificar el riesgo de ERCT.
3. Condiciona las decisiones terapéuticas.
4. Tiene valor pronóstico.
5. Transformación de formas histológicas.

1. Clasificación de la nefropatía lúpica

Consenso ISN/RPS-2003

- I. Mesangial mínima (2,5%).**
 - II. Mesangial proliferativa (13,6%).**
 - III. Proliferativa focal (18,6%).**
 - IV. Proliferativa difusa (48,7%)-G/S/A/C-**
 - V. Membranosa (10,3%).**
 - VI. Esclerosis avanzada (0,9%).**
- GN crescentic, tubulointersticiales, vasculares y podocitos-**

2. Indicadores histológicos de actividad: 0-24puntos

- **Proliferación celular (hipercelularidad endocapilar)**
- **Necrosis fibrinoide, cariorrexis**
- **Semilunas celulares**
- **Trombos o depósitos hialinos subendoteliales**
- **Infiltración leucocitaria glomerular**
- **Infiltración intersticial mononucleares**

3. Indicadores histológicos de cronicidad: 0-12 puntos

- Esclerosis glomerular
- Semilunas fibrosas
- Fibrosis intersticial
- Atrofia tubular

4. Estratificación del riesgo de ERCT

Datos histológicos

- NL clase IV (proliferativa difusa).
- NL mixta (IV, III + V).
- Glomeruloesclerosis (> 25% de los glomérulos).
- Semilunas celulares (> 30% de los glomérulos).
- Daño tubulointersticial (fibrosis/atrofia).
- Microtrombosis CD 61 + ó SAF.
- Vasculitis.
- Índice de actividad NIH > 11-12.
- Índice de cronidad NIH > 3-4.
- Combinación de IA > 10 con IC > 2.

Indicación de nueva biopsia

Cada vez se realiza más (6-18 meses).

- **No respondedores a los 6 meses (proteinuria no disminuye).**
- **Respondedores parciales a 12 meses (proteinuria > 1 gr/24h).**
- **Recidiva: aumento de la proteinuria > 1-2 gr/24 h.**
- **Deterioro de función renal sin otra causa**
- **En NL graves, al finalizar el tratamiento (a los 3 años): pronóstico y tratamiento futuro.**

“Estrategias de tratamiento”

Reumatólogo
Nefrólogo

Valoración multidisciplinaria

DATOS CLÍNICOS

- Sexo masculino.
- Menores de 24 años.
- Etnia afroamericana o latina/hispana.
- Retraso del tratamiento inmunosupresor.
- Proteinuria en rango nefrótico.
- Brotes nefríticos recidivantes.
- Actividad lúpica persistente.
- Tasa de filtrado glomerular reducida.
- HTA grave no controlada.
- Anemia grave (Hb < 10 g/dl).
- Anticuerpos antifosfolípidos.

DATOS HISTOPATOLÓGICOS

NL clase IV (proliferativa difusa).

NL mixta (IV, III + V).

Glomeruloesclerosis (> 25% de los glomérulos).

Semilunas celulares (> 30% de los glomérulos).

Daño tubulointersticial (fibrosis/atrofia).

Microangiopatía trombótica (SAF).

Vasculitis.

Índice de actividad NIH > 11.

Índice de cronicidad NIH > 3.

Combinación de IA > 10 con IC > 2

Objetivos del tratamiento

- 1. Diagnóstico y tratamiento precoz.**
- 2. Controlar la actividad de la enfermedad.**
- 3. Evitar la aparición de daño (irreversible).**
- 4. Conservar la función renal a largo plazo.**
- 5. Evitar la aparición de recidivas.**
- 6. Reducir la toxicidad medicamentosa.**
- 7. Minimizar las comorbilidades.**
- 8. Mejorar la calidad de vida.**
- 9. Aumentar la supervivencia.**

Recomendaciones generales

1. Información adecuada.
2. Mantener el peso ideal.
3. Dieta pobre en grasas saturadas y rica en omega 3.
4. Ejercicio físico aeróbico regular.
5. Minimizar o evitar las bebidas alcohólicas.
6. Evitar el tabaco.
7. Evitar la exposición a la luz ultravioleta.
8. Vacunaciones (no gérmenes vivos).
9. Detección precoz del cáncer de cuello de útero.
10. Prevención de osteoporosis y déficit de vitamina D.
11. Evitar infecciones.
12. Planificar adecuadamente el embarazo.
13. Asegurar la adherencia terapéutica.

Tratamiento coadyuvante

- **TA < 130/80 y proteinuria < 500 mg/24 h:**
 - IECA o ARA 2
 - Otros: calcioantagonistas, beta-bloqueantes y diuréticos.
- **Colesterol LDL < 80-100:** estatinas.
- **AAS 100 mg/día:** Ac. Antifosfolípidos positivos o riesgo CV moderado o alto.
- **Hidroxicloroquina: SIEMPRE.**
- **Utilizar la menor dosis posible de corticoides.**

Fármacos inmunosupresores

“Ciclofosfamida NIH”

- **CFM iv: 1000 mg/m²/mensual/6 meses.**
 - Toxicidad gonadal, medular, vesical, infecciones-
- Glomerulonefritis rápidamente progresiva.
- Reducción de la tasa de filtrado glomerular.
- Hallazgos histológicos de mal pronóstico.
- Casos resistentes a MFL.

Ciclofosfamida Euro-Lupus

- **CFM iv: 500 mg/15 días x 3 meses.**
- Raza blanca.
- Formas moderadas.
- Afroamericanos ?
- Asiáticos ?
- Casos muy graves ?

Micofenolato

- **Formas graves de NL.**
- Dosis máxima: 2-3 gr/día.
- Respuesta en 6-8 semanas.
- Leucopenia, infección, náuseas y diarrea.
- **Mujeres jóvenes en edad de procrear.**
- Mayor eficacia en pacientes no caucásicos.
 - Hispanoamericanos.
 - Afroamericanos.
 - Asiáticos.

Azatioprina

- Inducción:
 - NL clase III muy leves
 - Gestantes.
- Mantenimiento:
 - NL clase III, IV, V, mixtas

Tratamiento “multidiana”

- **Micofenolato: 1-2 gr/día + tacrolimus: 0,1 mg/kg/día + prednisona 30-60 mg/día**
- **Estudiado sobre todo en pacientes asiáticos.**
- **Buena respuesta a corto plazo (24 meses).**
- **Se utiliza en casos refractarios a MFL y CFM.**
- **Intolerancia a dosis máxima de micofenolato.**
- **No usar a largo plazo o si hay fibrosis significativa ?.**

Tratamiento de inducción

I y II	No requieren IS excepto si proteinuria > 3 gr/día. Tratamiento M. extrarrenales.
III leve	Azatioprina
III/IV moderada	Ciclofosfamida Euro-Lupus (raza blanca). Micofenolato.
III/IV/+ V graves	Ciclofosfamida NIH. Micofenolato.
V pura moderada (proteinuria < 3 gr; Cr N)	Azatioprina. Micofenolato. Inhibidor de calcineurina.
V pura grave (proteinuria > 3 gr; IR)	Ciclofosfamida NIH. Micofenolato. Micofenolato + inhibidor de calcineurina. Rituximab.
VI	No requiere IS, medidas de soporte renal.

Tratamiento de inducción

Formas proliferativas (III, IV, mixtas-V)

Metilprednisolona pulsos IV	0,5-1 gr/día, 3 días consecutivos (proliferación extracapilar, III, IV y V)
Prednisona vía oral	0,5-1 mg/kg/día inicialmente (3-4 semanas) Reducción paulatina, llegar a 10 mg en 3 meses y 5 mg a los 6 meses
Ciclofosfamida en pulsos IV	Régimen EUROLUPUS (500 mg/15 días x 3 meses) Régimen NIH (750 mg/m ² /mes x 6 meses)
Micofenolato de mofetilo	2-3 gr/día x 6 meses; luego 2 gr/día o azatioprina durante al menos 3 años.
Evaluación a los 3-6 meses	Cambio de tratamiento si la respuesta no es satisfactoria

Nefritis refractaria

- Repetir pulsos de metilprednisolona
- Micofenolato + tacrolimus
- Micofenolato + rituximab
- Rituximab en monoterapia
- Otros:
 - Inmunoglobulinas IV
 - Belimumab
 - Inmunoadsorción

Fase de mantenimiento

• Duración	2 años tras la remisión (3-6 años).
• Micofenolato	formas más graves.
• Azatioprina	formas menos graves, embarazo.
• Ciclofosfamida NIH	pulsos trimestrales x 2 años.
• Anticalcineuríticos	Tacrolimus, ciclosporina A ?

Embarazo

- Prednisona < 10 mg/día.
- Pulsos de corticoides.
- Hidroxicloroquina
- Azatioprina: 2 mg/kg/día.
- Ciclosporina. Tacrolimus.
- Inmunoglobulinas IV.
- Inmunoadsorción.
- Nifedipino, labetalol.

Suspender:

- 4-6 meses antes: micofenolato, ciclofosfamida.
- 1 año antes: rituximab.
- Durante el embarazo: IECA y ARA II.

Insuficiencia renal terminal

- **Definición:** creatinina > 5 mg/dl, sedimento inactivo, riñón de tamaño pequeño.
- **NL clase VI.**
 - Retirada de la IS
 - Hemodiálisis
 - Trasplante renal

Fármacos en estudio

MECANISMO ACCIÓN	FÁRMACO Y PAUTAS
Sin corticoides orales	2 Pulsos de corticoides de 500 mg + Rituximab + Micofenolato (Condon MB. ARD 2013; 72: 1280-6)
Inhibición de BlyS	<u>Belimumab mantenimiento</u> (Dall'Era M. ACR 2018) Semanas 0 y 2: Metilprednisolona 100 mg + Rituximab 1 gr IV + Ciclofosfamida 750 mg IV + Prednisona 40 mg + <u>Belimumab (semanas 4-48)</u>
Inhibidores de calcineurina	Tacrolimus, ciclosporina, voclosporina
Coestimulación CD28/CD80	Abatacept
Inhibición de C 5	Eculizumab (MAT: Microangiopatía trombótica)
Bloqueo de NF-KB	Laquinimod
Inhibición Proteasoma	Bortezomib, carfilzomib
IFN-alfa	Anifrolumab

Conclusiones

- **NL es una manifestación frecuente del LES (25-50%).**
- **Supervivencia 90% a los 10 años (estacionaria).**
- **Diagnóstico y tratamiento precoz.**
- **Biopsia: papel estelar diagnóstico y pronóstico.**
- **Anatomopatólogo experto.**
- **Manejo multidisciplinar nefrólogo-reumatólogo.**
- **Control estricto y global de la enfermedad.**
- **Continuar mejorando tratamiento y pronóstico.**

Gracias por su atención