



Clase III Nefritis lúpica focal

Glomerulonefritis endo o extracapilar, activa o inactiva focal, segmentaria o global, comprometiendo <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 activas y crónicas: Nefritis lúpica proliferativa y esclerosante focal

Clase III (C) Lesiones inactivas crónicas con esclerosis glomerular: Nefritis lúpica esclerosante focal

Clase IV Nefritis lúpica difusa

Glomerulonefritis endo o extracapilar, activa o inactiva difusa, segmentaria o global, comprometiendo >50% de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunes subendoteliales difusos, con o sin alteraciones mesangiales. Esta clase es dividida en: Nefritis lúpica difusa segmentaria (IV-S) cuando > 50% de los glomérulos comprometidos tienen lesiones segmentarias, y Nefritis lúpica difusa global (IV-G) cuando > 50% de los glomérulos comprometidos tienen lesiones globales. El concepto segmentario es definido como lesión glomerular que compromete menos de la mitad de los capilares de los glomérulos.

Esta clase incluye casos con depósitos tipo “asa de alambre”, con poca o sin proliferación glomerular.

- 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 activas y crónicas: Nefritis lúpica proliferativa y esclerosante difusa segmentaria
- Clase IV-G (A/C) Lesiones activas y crónicas: Nefritis lúpica proliferativa y esclerosante difusa global
- Clase IV-S (C) Lesiones inactivas crónicas con esclerosis: Nefritis lúpica esclerosante difusa segmentaria
- Clase IV-G (C) Lesiones inactivas crónicas con esclerosis: Nefritis lúpica esclerosante difusa global

Clase V Nefritis lúpica membranosa

Depósitos inmunes subepiteliales globales o segmentarios o sus secuelas morfológicas por microscopia óptica, inmunofluorescencia o microscopia electrónica, con o sin alteraciones mesangiales. La Nefritis lúpica Clase V puede ocurrir en combinación con Clase III o IV en cuyo caso ambas deben ser diagnosticadas. La Nefritis lúpica Clase V puede mostrar esclerosis avanzada.

Clase VI Nefritis lúpica esclerosante avanzada

Más del 90% de los glomérulos se encuentran globalmente esclerosados



Protocolo institucional para el manejo farmacológico de la nefritis lúpica

Diagnóstico:

1. Síndrome nefrítico
2. Síndrome nefrótico
3. Proteinuria mayor de 500 mg acompañado de eritrocituria dimórfica mayor de 10 por campo, leucocituria mayor de 10 por campo (en ausencia de infección y contaminación de la muestra) repetida dos ocasiones. Presencia de cilindros hemáticos, leucocitarios, céreos.
4. Aumento de creatinina mayor del 25% del valor superior normal.

Se debe realizar biopsia renal:

- Confirma el diagnóstico
- Identifica la clase
- Establece valores de actividad (reversibles) y cronicidad (no reversibles). Ver criterios♦
- Establece pronóstico
- Permite seleccionar el tratamiento más efectivo.

Criterios histológicos de actividad y cronicidad:

Criterios de actividad:

Proliferación endocapilar y extracapilar, necrosis segmentaria del ovillo glomerular, exudación de leucocitos polimorfonucleares, asas de alambre, microtrombos hialinos e inflamación intersticial. En la inmunofluorescencia se observa: Depósitos granulares de inmunoglobulinas, fracciones del complemento y cadenas ligeras en mesangio y pared capilar.

Criterios de cronicidad:

Obsolescencia glomerular, atrofia tubular, fibrosis intersticial y el porcentaje de atrofia del parénquima.

ESQUEMA TERAPÉUTICO PREVIO REPORTE HISTOLÓGICO

Tratamiento esteroideo

- Metilprednisolona en pulsos 500-1000 mg I.V por día por tres días consecutivos
- Continuar con Prednisona a 0.5 mg/Kg/día por cuatro semanas
 - Dosis mayores se considerarán de acuerdo al grado de actividad que presente el paciente
 - La disminución se debe realizar en forma decreciente y lenta hasta llegar a 5 mg por día dosis mínima necesaria para mantener la enfermedad en remisión a los 4 meses de iniciada la terapia.



Inmunomoduladores

Medicamento	Indicación
Azatioprina a 2 - 3 mg/Kg/día	Inducción de paciente con proteinurias de 0.5 a 2 gramos en orina de 24 horas sin compromiso de la función renal
Ciclofosfamida 500mg IV cada quince días en número de 6 dosis	Inducción de paciente con proteinurias mayores de 2 gramos en orina de 24 horas
Ciclofosfamida 500 mg IV cada quince días en número de 6 dosis	Inducción de paciente con proteinurias de cualquier grado con deterioro de la función renal (aumento de creatinina de 25% respecto al valor superior normal)

Consideración: Se propone un tratamiento inmunosupresor previo al reporte histológico con el propósito de apresurar el control de la actividad renal, esperar el reporte histológico para decidir la conducta terapéutica en ocasiones puede demorar más de lo conveniente y se pierde tiempo invaluable en la instauración de la inmunosupresión.

ESQUEMA DE INDUCCIÓN DEFINITIVO (BASADO EN REPORTE HISTOLÓGICO)

Nefritis Lúpica clase I – II

Azatioprina a 2 - 3 mg/Kg/día por 6 meses.

Nefritis Lúpica clase III y IV

1. Ciclofosfamida 500 mg IV cada 15 días por 6 dosis (Esquema Euro lupus)*.
Recomendado
2. Ciclofosfamida 500-1000 mg IV mensual 6 dosis (Esquema del Instituto Nacional de Salud de los EE.UU., NIH)*.
3. Micofenolato de mofetilo 2-3 gramos por día. **Sólo indicado en pacientes mujeres nulíparas o paridad no satisfecha que deseen tener hijos y en las cuales la gravedad de la enfermedad no contraindique un embarazo. Hombres que no han tenido hijos.**

Debe realizarse una evaluación de adherencia al tratamiento previo al inicio y durante el mismo tanto por el servicio a cargo del paciente, como farmacia y trabajo social (éste último de considerarse necesario).

* Ambos esquemas de ciclofosfamida son igual de efectivos, pero el Euro lupus tiene menos efectos adversos.

Nefritis Lúpica clase V

1. Ciclofosfamida 500 mg IV cada 15 días por 6 dosis (Esquema Euro lupus)*.
Recomendado
2. Ciclofosfamida 500-1000 mg IV mensual 6 dosis (Esquema NIH)*.
3. Micofenolato de mofetilo 2-3 gramos por día. **Solo indicado en pacientes mujeres nulíparas o con paridad no satisfecha que deseen tener hijos y en las cuales la gravedad de la enfermedad no contraindique un embarazo. Hombres que no han tenido hijos.**

*Ambos esquemas de ciclofosfamida son igual de efectivos, pero el Euro lupus tiene menos efectos adversos.



Debe realizarse una evaluación de adherencia al tratamiento previo al inicio y durante el mismo tanto por el servicio a cargo del paciente, como farmacia y trabajo social (éste último de considerarse necesario).

SEGUIMIENTO DURANTE LA FASE DE INDUCCIÓN

- Inducción con Azatioprina o Micofenolato de Mofetilo, se debe de valorar idealmente en forma mensual.
- Inducción con ciclofosfamida IV, se debe valorar cada quince días, antes de la próxima infusión.

OBJETIVOS DE LA VALORACION:

- Determinar la tolerancia al tratamiento instaurado
- Descartar posibles efectos secundarios (citopenias – infecciones)
- Corroborar la adherencia al tratamiento
- Establecer el grado de actividad de la enfermedad

EXAMENES DE LABORATORIO:

- Hemograma completo
- Reactantes de fase aguda
- Pruebas de función renal:
 - General de orina
 - Depuración de creatinina
 - Proteinuria de 24 horas o determinar índice proteinuria/creatinuria.

En estos controles se ajustará la dosis de la prednisona de acuerdo a la respuesta obtenida y al nivel de actividad de la enfermedad en ese momento. Al finalizar la cuarta semana se iniciará un plan de descenso de la dosis de prednisona a 5 mg cada semana, hasta alcanzar entre las semanas 8 y 12 una dosis de 10 mg x día.

VALORACIÓN DE LA RESPUESTA

A los 4 o 6 meses de haberse iniciado la inducción se valorará la respuesta al tratamiento.

Exámenes de laboratorio:

- Hemograma
- Pruebas de función renal
- Pruebas de función hepática
- Albumina sérica
- Niveles de anti ADN bicatenario
- Niveles de C3 – C4
- General de orina
- Proteinuria en orina de 24hrs
- Aclaramiento de creatinina.



CRITERIOS DE RESPUESTA

Clase II

La respuesta se valorará a los 6 meses, siendo la meta la remisión de la actividad renal.

Clase III y IV

La respuesta se valorará a los 4 meses. (6 meses en caso de inducción con micofenolato de mofetilo)

Remisión (renal) completa:

Una proteinuria menor a 500 mg/24 horas o un índice Pro/Cr ≤ 0.5 con un sedimento urinario inactivo (< 5 eritrocitos x campo y ausencia de cilindros).

Remisión parcial:

Mejoría de proteinuria en más del 50% del valor basal pero mayor a 500 mg y menor a 3 gramos en orina de 24 horas.

La filtración glomerular estable o con mejoría

Sedimento urinario con más de 5 eritrocitos pero sin presencia de cilindros

Clase V

La respuesta se valorará a los 4 meses. (6 meses en caso de inducción con Micofenolato de Mofetilo)

Se consideran criterios de respuesta en caso de:

Proteinurias en rango nefrótico: Proteinurias < de 3.5 gramos/24hrs. Proteinurias basales < de 3.5 gr/24 horas una reducción de la proteinuria mayor al 50% del valor basal.

En ambos casos con estabilización de la función renal o una mejoría de la filtración glomerular mayor o igual al 25% con respecto al valor basal.

EFFECTOS ADVERSOS

Pacientes que desarrollen efectos adversos severos como:

- leucopenia severa <1500
- cistitis hemorrágica
- hepatopatía **por drogas**
- infección que requiera hospitalización

Y se contraindique continuar con el esquema de ciclofosfamida o azatioprina, se recomienda considerar continuar la inducción con micofenolato de mofetilo.

Se debe realizar la notificación de sospecha de reacción adversa a medicamentos en la Boleta respectiva y remitirla al CNFV.



FALLA TERAPÉUTICA

Clase II

En caso de no lograrse la remisión se realizará una nueva biopsia renal para definir un cambio en el esquema terapéutico a la luz de los nuevos hallazgos histopatológicos.

Clases III, IV y V

Se valorará cambio a terapia de inducción con micofenolato de mofetilo a 3 gr/día VO por 6 meses junto con una dosis de prednisona a 0.5 mg/Kg/día en aquellos casos que inició la inducción con ciclofosfamida.

Si la inducción se inició con micofenolato de mofetilo se valorará el cambio a Ciclofosfamida, con los esquemas mencionados en la fase de inducción

RESPUESTA PARCIAL/REMISIÓN COMPLETA

Los pacientes que logran una respuesta parcial o completa se continuarán con la Fase de Mantenimiento.

FASE DE MANTENIMIENTO

Al mes de la última infusión con ciclofosfamida se inicia la fase de mantenimiento con azatioprina a 2 – 3 mg/Kg/día o Micofenolato de Mofetilo a 2 gramos x día.

SEGUIMIENTO DURANTE LA FASE DE MANTENIMIENTO

El seguimiento se hará cada 3 meses con los siguientes exámenes de laboratorio:

- Hemograma
- Pruebas de función hepática
- Albúmina sérica
- Globulinas
- Niveles de anticuerpos antinucleares
- Anti ADN dc bicatenaio
- Niveles de C3 –C4
- General de orina
- Proteinuria de orina de 24 horas
- Aclaramiento de creatinina 24 horas o índice de proteinuria/creatinuria.



Objetivos en esta fase:

Objetivos generales	Objetivos específicos
<ul style="list-style-type: none">• Determinar la tolerancia al tratamiento instaurado• Descartar posibles efectos secundarios (citopenias – infecciones)• Corroborar la adherencia al tratamiento• Establecer el grado de actividad de la enfermedad	<ul style="list-style-type: none">• Mantener el estado de remisión• Determinar oportunamente las recidivas

CRITERIOS DE RECIDIVA

- Exacerbación de la proteinuria: mayor de 500 mg o incremento de 50% con respecto al examen de la consulta previa
- Deterioro de la función renal: incremento de 25% del valor superior normal de creatinina sérica
- Alteración en el sedimento urinario: presencia de eritrocitos dimorfos mayor de 10 por campo, leucocitos mayor de 10 por campo en ausencia de infección o contaminación de la muestra, presencia de cilindros hemáticos, céreos, leucocitarios en al menos dos muestras de orina.

Si se detecta la recidiva:

- Aumentar la dosis de prednisona a 0.5 mg/kg/día x 4 semanas.
- Al mes se determinará la respuesta al aumento de los esteroides de no haber habido respuesta se re-inducirá con el mismo medicamento con el cual había respondido inicialmente.

LA PRINCIPAL CAUSA DE RECIDIVA ES LA FALTA DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

NEFRITIS LÚPICA REFRACTARIA

Se considera un caso de nefritis lúpica refractaria si luego de **DOS INDUCCIONES** con el mismo medicamento o con dos drogas diferentes no se ha logrado la remisión.

REALIZAR NUEVA BIOPSIA RENAL

Remisión histológica:

Se mantiene el último esquema de mantenimiento, con las dosis de prednisona más baja posibles y medidas anti proteinúricas medidas para reducir la hiperfiltración glomerular (uso de inhibidores de angiotensina convertasa o uso de antagonistas de los receptores angiotensina II, dieta) manejo de la dislipidemia inducida por Síndrome nefrótico.



Hallazgos crónicos irreversibles en histología:

Suspender drogas inmunomoduladoras y usar menor dosis de glucocorticoides si no se necesitan para otras manifestaciones extra renales. Se maneja su insuficiencia renal con terapia habitual. Evaluar posible trasplante.

TERAPIA DE RESCATE:

En caso de *actividad persistente* se debe gestionar solicitud ante el Comité Central de Farmacoterapia, para uso de los siguientes esquemas:

- **Tacrolimus** 2 mg BID V.O. y continuar con **Micofenolato de Mofetilo** 2g por día por seis meses. Luego se valora respuesta, con los parámetros ya descritos.
- **Rituximab** 1 g cada 15 días dos dosis. **EN CASOS DE PACIENTES QUE NO LOGRAN RESPUESTA CON LOS MEDICAMENTOS DE PRIMERA LINEA**

Las consultas serán atendidas por el Área de Medicamentos y Terapéutica Clínica en los teléfonos 2539-1071 o al fax 2539-1087

AVC/eus

CC: Gerencia Médica
Comité Central de Farmacoterapia
Dirección de Farmacoepidemiología
Coordinación Nacional de Servicios Farmacéuticos
Archivo.