

Recomendaciones sobre el manejo del compromiso renal del lupus eritematoso sistémico. Documento de Consenso de las Sociedades Chilenas de Nefrología y Reumatología

VERÓNICA AGUIRRE¹, MIRIAM ALVO², LEOPOLDO ARDILES³, J. DANIEL CARPIO⁴, CAROLINA FOSTER⁵, ANNELEISE GOECKE⁶, ROBERTO JALIL⁷, LORETO MASSARDO⁸, SERGIO PALMA⁹, EMILIO ROESSLER¹⁰, ANDRÉS WURGAFT¹¹

A consensus of the Chilean Nephrology and Rheumatology Societies on renal involvement in systemic lupus erythematosus

Renal involvement affects over one half of patients with Systemic Lupus Erythematosus increasing their mortality and morbidity, including chronic renal disease and the need of renal replacement therapies. Aiming to achieve a consensus in the most relevant topics on diagnosis, therapy and follow-up of patients with lupus renal disease, the Chilean Societies of Nephrology and Rheumatology constituted a workgroup that, based on a critical review of the available literature and their experience, raised and answered by consensus a set of relevant questions. This document includes aspects related to the clinical diagnosis, the importance of a suitable histological classification, therapeutic alternatives to induce and maintain disease remission, strategies for follow-up, additional therapies and gynecological-obstetric issues.

(Rev Med Chile 2015; 143: 1569-1578)

Key words: Consensus development conference; Lupus erythematosus, systemic; Lupus nephritis.

El lupus eritematoso diseminado (LES), con prevalencia de 20 a 150 adultos/100.000, comienza entre los 15 y 45 años, afecta más a mujeres y compromete el riñón en la mitad de los casos¹. La nefropatía lúpica (NL) aumenta su morbimortalidad y, aún con terapias adecuadas, 10 a 30% evoluciona a enfermedad renal crónica

(ERC)^{2,3}. Factores de mal pronóstico renal incluyen creatininemia elevada al diagnóstico, hipertensión arterial, trombocitopenia, consulta tardía¹, y mala adherencia terapéutica. Contribuyen a la mortalidad la mala respuesta terapéutica, infecciones, compromiso cardiovascular y tromboembolismo. Los mestizos latinoamericanos presentan

¹Reumatología, Instituto de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile.

²Nefrología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

³Nefrología, Instituto de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile.

⁴Anatomía Patológica, Hospital Base Valdivia. Instituto de Anatomía, Histología y Patología, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile.

⁵Reumatología, Servicio de Medicina. Hospital del Salvador. Santiago, Chile.

⁶Servicio de Reumatología, Hospital Clínico Universidad de Chile y Programa de Fisiología y Biofísica, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

⁷Departamento de Nefrología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

⁸Departamento de Inmunología Clínica y Reumatología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

⁹Reumatología, Servicio de Medicina Hospital del Salvador, Clínica Alemana de Santiago, Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile.

¹⁰Nefrología, Hospital del Salvador y Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile.

¹¹Nefrología, Clínica Las Condes y Hospital Barros Luco-Trudeau. Santiago, Chile.

Documento de Consenso de las Sociedades Chilenas de Nefrología y de Reumatología. Conflictos de intereses: El Dr. Leopoldo Ardiles declara haber recibido financiamiento de los Laboratorios Gador, Roche y Pfizer para asistir a congresos médicos, fuera del presente trabajo. La Dra. Annelise Goecke declara haber recibido honorarios como asesora del Laboratorio Pfizer y financiamiento por los Laboratorios Roche y Abbvie para asistir a congresos médicos y ser relatora. La Dra. Loreto Massardo declara haber recibido financiamiento de los Laboratorios Recalcine y GSK para asistir a congresos médicos, fuera del presente trabajo. Los demás autores no tienen nada que declarar.

Recibido el 31 de agosto de 2015, aceptado el 2 de octubre de 2015.

Correspondencia a: Leopoldo G. Ardiles
Laboratorio de Nefrología, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile.
leopoldoardiles@gmail.com

más frecuentemente NL graves y tempranas⁴⁻⁷. En Chile no disponemos de estudios de incidencia o prevalencia.

El estudio y tratamiento de la NL depende de la experiencia del médico tratante, varía entre especialistas, dificultando la evaluación de resultados terapéuticos, lo que es evitable conociendo claramente los objetivos terapéuticos^{8,9}.

Para aunar criterios de pesquisa, diagnóstico, terapéutica y de monitorización de la NL, miembros de las Sociedades Chilenas de Nefrología y Reumatología discutieron la literatura y guías internacionales, elaborando preguntas respondidas en grupos de al menos un reumatólogo y un nefrólogo, para luego consensuarlas en reuniones ampliadas. Aunque disponemos de guías extranjeras, nuestra contribución puede resultar útil para equipos tratantes, pacientes y familiares, prestadores y autoridades de salud en Chile.

I. Importancia de los estudios histopatológicos

1. ¿Cómo se define la presencia de compromiso renal en LES?

- Por alteraciones clínicas sugerentes.
- Biopsia renal (BR) compatible.
- O ambos.

2. ¿Cuáles son los indicadores clínicos de compromiso renal del LES?

- Anormalidades del examen de orina (proteinuria, hematuria glomerular (dismorfa), cilindros eritrocitarios o hemáticos).
- Deterioro funcional renal.
- Síndrome Nefrítico o Nefrótico.

3. ¿Cuál es la utilidad de la BR en el manejo del compromiso renal del lupus?

La BR aporta información imprescindible para¹⁰:

- Confirmar diagnóstico.
- Identificar la clase de la NL.
- Objetivar la reversibilidad o cronicidad de las lesiones.
- Establecer pronóstico.
- Planificar tratamiento.
- En casos seleccionados, su repetición permite reclasificar y modificar la terapia.

El diagnóstico histopatológico es necesario porque no siempre se correlaciona con la clínica¹¹⁻¹³

y entrega orientación terapéutica¹⁴. Las lesiones proliferativas (Clases III y IV), más graves, requieren inmunosupresión más agresiva². Los índices de actividad y cronicidad entregan importante orientación al pronóstico y de respuesta al tratamiento¹⁵.

La BR permite identificar lesiones extra glomerulares, severidad de enfermedad túbulo intersticial o lesiones vasculares (como microangiopatía trombótica asociada al síndrome antifosfolípidos), influyendo en el manejo y pronóstico¹⁶. Excepcionalmente, puede confirmar la presunción de LES¹⁷.

4. ¿En qué circunstancias es necesaria la BR?

Se recomienda en todo paciente con LES y evidencias de compromiso renal, sin contraindicaciones, que tenga los siguientes criterios¹⁸:

- Deterioro funcional renal sin causas alternativas (sepsis, hipovolemia o medicamentos).
- Proteinuria confirmada $\geq 1,0$ g/24 h (muestra aislada con índice proteína/creatinina es aceptable).
- Proteinuria $\geq 0,5$ g/24 h + hematuria (≥ 5 GR por campo o 15 eritrocitos/ μ L) o cilindros celulares, persistentes en al menos 2 determinaciones, en días diferentes y en ausencia de causas alternativas.

5. ¿Qué condiciones deben reunirse para realizar BR en LES?

Percutánea, ecodirigida, con dispositivo automático y anestesia local es segura en manos experimentadas, régimen hospitalizado, pruebas de coagulación normales, cifras tensionales controladas y ausencia de infección urinaria^{19,20}.

Bajo tratamiento anticoagulante, proceder según lo recomendado para procedimientos invasivos. La indicación debe ser consensuada con nefrólogo y el paciente estar en condiciones de cooperar activamente durante el procedimiento.

6. ¿Cuál es el estándar de técnicas a utilizar para BR en LES?

Se recomienda utilizar las tres técnicas clásicas¹⁰, en muestra representativa:

- Microscopía óptica (MO) con diversas tinciones histoquímicas.
- Microscopía de inmunofluorescencia (IF) con varios anticuerpos (IgG, IgA, IgM, C3, C1q, cadenas livianas kappa y lambda, fibrina/fibrinógeno).
- Microscopía electrónica (ME).

Su interpretación debe realizarse a la luz de los antecedentes clínicos-serológicos y, por su complejidad, es recomendable realizarla en centros nefropatológicos experimentados, que emitan informes expeditos e interactúen con los tratantes.

7. ¿Cuál es la información diagnóstica mínima de una BR en lupus?

El informe debe incluir¹⁰:

- Detallada descripción de los hallazgos de MO, IF y ME.
- Diagnósticos y clasificación de la NL.
- Una puntuación semi-cuantitativa de actividad y cronicidad.
- Para segunda biopsia, informar con igual detalle, enfatizando en cambios de clase, actividad y/o cronicidad, en relación al (los) estudio(s) previo(s).
- Las alteraciones túbulo-intersticiales también revisten importancia.

8. ¿Cuál es la clasificación nefropatológica en uso?

La ISN-RPS-2003 (*International Society of Nephrology-Renal Pathology Society*)¹⁰, basada en las alteraciones glomerulares, considera 6 clases y tiene impacto en la terapia (Tabla 1). Aclara ambigüedades de las previas, diferencia mejor entre clases III y IV y agrega conceptos de compromiso segmentario vs global, que tienen connotación para el pronóstico. Tiene validez corroborada²¹ y alta reproducibilidad, permitiendo estudios colaborativos.

II. Tratamiento

Las NL clase I y II: como no involucran mayor riesgo funcional renal, no requieren terapia específica.

Las NL clase III y IV: caracterizadas por proliferación celular, depósitos inmunes ubicuos y ocasionalmente crecientes y/o necrosis, son las más graves.

Las manifestaciones clínicas más características son sedimento inflamatorio con compromiso funcional renal, ocasionalmente rápidamente progresivo (duplicación de creatinemia en 3 meses), proteinuria de diversos grados, hematuria y cilindruuria.

Requieren inmunosupresión de inducción, intensa y oportuna, seguida de tratamiento de mantención prolongado.

Inducción

Busca controlar actividad clínica e histológica (inducir remisión), mediante inmunosupresión intensa.

Sus objetivos pueden ser:

- **Remisión Parcial:**
 - Reducción de la proteinuria: desde rango nefrótico ($\geq 3,5$ g/24 h) a no nefrótico o reducción a la mitad en aquellos con proteinuria en rangos no nefróticos.
 - En ambos casos, la función renal (FR) debe permanecer al menos estable, es decir, sin empeoramiento $> 25\%$ del basal.
- **Remisión Completa:**
 - Logro de velocidad de filtración glomerular (VFG) ≥ 60 ml/min/1,73 m², retorno a valores iniciales o permanencia en $\pm 15\%$ del valor inicial en aquellos con VFG < 60 ml/min/1,73 m².
 - Lo anterior, acompañado de proteinuria $\leq 0,5$ g/24 h y sedimento inactivo (≤ 5 GR, ≤ 5 leucocitos x campo y ausencia de cilindros hemáticos).

1. ¿Cuándo iniciar terapia de inducción?

Todo paciente con un brote de NL tipo III o IV debe iniciar, en breve, inducción para obtener remisión completa o, al menos, parcial. Los resultados dependen de la FR y proteinuria previos y pudieran ser irreversibles.

Reactivación del sedimento, aumento de proteinuria o especialmente deterioro de VFG durante inducción (descartándose infecciones, drogas, etc.), constituyen falla terapéutica y justifican cambios de terapia.

2. ¿Con qué esquemas inducir la remisión?

Incluir:

- **Corticoides a altas dosis**, generalmente metil-prednisolona en 3 pulsos i.v. (0,5-1 g/día x 3 días) seguidos por prednisona 0,5-1,0 mg/Kg diarios (máximo 60 mg/día). A las 4 semanas se recomienda iniciar disminución, para llegar a dosis ≤ 10 mg/día a los 4 meses.

El corticoide se asociará a un inmunosupresor mayor²², que puede ser:

- **Ciclofosfamida (CY)**, ajustada a VFG en uno de los siguientes esquemas:
 - Intravenosa* (con hidratación vigorosa con o sin MESNA):
 - Dosis altas: 500-1.000 mg/m²/mes x 6 meses.

Tabla 1. Clasificación de nefritis lúpica de la Sociedad Internacional de Nefrología y Sociedad de Patología Renal (ISN/RPS) 2003¹

Clase I	Nefritis lúpica mesangial mínima Glomérulos normales en microscopia óptica, con depósitos mesangiales por inmunofluorescencia
Clase II	Nefritis lúpica mesangio-proliferativa Hiper celularidad puramente mesangial de cualquier grado o expansión de matriz mesangial en microscopia óptica, con depósitos inmunes mesangiales. Pocos depósitos subepiteliales o subendoteliales escasos pueden ser visibles por inmunofluorescencia o microscopia electrónica, pero no en microscopia óptica
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 > 90% de los glomérulos se encuentran globalmente esclerosados

*Indicar y graduar (discreta, moderada o severa) atrofia tubular, inflamación y fibrosis intersticial, severidad de arterioesclerosis u otras lesiones vasculares. *Indicar la proporción de glomérulos con lesiones activas y con lesiones esclerosantes. *Indicar la proporción de glomérulos con necrosis fibrinoide y/o crecientes celulares.

- Dosis bajas o esquema "EuroLupus": 500 mg i.v. c/2 semanas (6 dosis).
- **Oral:** 1,5 a 2,0 mg/kg/día en monodosis hasta lograr remisión
 - o **Micofenolato mofetil (MFN):** 2 a 3 g/día oral x 6 meses (Considerar FR).

La bibliografía no apoya mayor eficacia de un esquema sobre otro. MFN pudiera ser más efectivo en hispanicos y afroamericanos, pero la definición de hispanicos utilizada no representa a la población chilena, por lo que no apoyamos esa recomendación.

Se sugiere menor riesgo de infecciones usando esquema de bajas dosis de CY i.v. No hay evidencias de menos infecciones con el uso de MFN versus CY.

Si se quiere mantener fertilidad, preferir MFN.

3. ¿Cómo se trata el fracaso en la inducción?

Descartados mala adherencia, infecciones, fármacos, comorbilidades o irreversibilidad, es recomendable cambiar esquema por uno de los fármacos alternativos. Dado que existió una falla a terapia, si no existe contraindicación y se va a cambiar a CY i.v., sería preferible usar esquema de dosis altas.

Podría adicionarse rituximab al esquema alternativo, sin que lo avale suficiente evidencia.

4. ¿Qué hacer ante falla o intolerancia al 2° esquema de inducción?

Se puede adicionar rituximab o inhibidores de calcineurina^{23,24}

Mantención

Fase menos intensa, pretende mantener la remisión lograda y evitar recaídas, minimizando la morbilidad inducida por la terapia.

No existe claridad en la duración de inmunosupresión de NL III/IV, aunque existe consenso en mantenerla, al menos por un año después de lograda remisión completa. En remisiones parciales, se sugiere prolongarla aún más. La mayoría de los estudios reporta duraciones de 3 a 4 años.

1. ¿Cuándo se puede iniciar terapia de mantención?

Completada la inducción y siempre que se haya conseguido una remisión, al menos parcial¹⁸.

2. ¿Con qué fármacos realizar terapia de mantención?

Con glucocorticoides a dosis bajas (5 a 10 mg prednisona) y azatioprina (1,5 a 2 mg/kg/día) o micofenolato (1,5 a 2 g/día). No existen diferencias significativas entre ellos (20-30% recaídas a 5 años) y el costo actual del micofenolato es superior a azatioprina^{25,26}. También se puede utilizar ciclofosfamida i.v. trimestral por un máximo de 18 meses, respetando dosis tope de seguridad (total de 6 a 9 g).

Ante proteinuria persistente, dificultad en reducir glucocorticoides o recaídas renales frecuentes, se podría asociar Belimumab.

3. ¿Por cuánto tiempo prolongar terapia de mantención?

Se recomienda al menos por 3 años después de la última reactivación. La disminución de la terapia será muy lenta y muchos preferimos, en casos de compromiso renal severo o recaídas múltiples, mantener dosis pequeñas de prednisona (5 a 7,5 mg) y azatioprina (50 mg), por tiempo indefinido.

Para identificar recaídas, realizar seguimientos con creatinina y exámenes de orina regular e indefinidamente, más frecuente al inicio, pero nunca superando intervalos > 6 meses.

4. ¿Cómo se define una reactivación renal?

El diagnóstico es clínico y basado en deterioro de la VFG y/o activación del sedimento urinario y/o aumento significativo de la proteinuria.

Esto es frecuente en pacientes con NL (40 a 60% de los casos durante el primer año post-remisión), más habitual en quienes no logran remisión completa.

La mayoría al reducir dosis de inmunosupresión pudiendo asociarse a síntomas extrarrenales o indicadores de laboratorio. Muchas veces es necesario diferenciarlas de la progresión natural de la ERC, donde una biopsia renal permite aclarar dudas.

La vigilancia de actividad extra-renal es fundamental. El diagnóstico y tratamiento oportuno de recaídas puede evitar secuelas definitivas.

5. ¿Cómo se trata una reactivación?

Dependiendo de su agresividad. En las leves puede bastar con aumentar las dosis de mantención pero en las graves se debe considerar reinstalar inducción, pudiendo ser la misma que indujo la remisión inicial. Para ciclofosfamida, respetar dosis tope.

6. ¿Por qué es aconsejable utilizar la menor dosis de corticoides posible?

Los corticoides son esenciales para el control de la actividad lúpica, pero sus efectos adversos dependen tanto de la dosis diaria como de la total acumulada.

7. ¿Cómo se trata la NL clase V?

La clase V (extramembranosa), no inflamatoria, altera la barrera de filtración, provocando proteinuria, habitualmente en rango nefrótico, microhematuria mínima o ausente y raramente

deterioro funcional. Puede presentarse como un síndrome nefrótico progresivo agregado a un lupus conocido o precederlo por años.

El pronóstico es bueno en sobrevida renal (80% a 10 años en casos puros), empeorando si se asocia a lesiones proliferativas, creatinina > 1,5 mg/dL, hipertensión, proteinuria masiva o resistencia terapéutica.

La intensidad terapéutica dependerá de las manifestaciones sistémicas y el tratamiento específico del grado de proteinuria y FR. Se recomienda bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) como terapia antiproteinúrica.

Para la **inducción** de clase V pura y síndrome nefrótico se recomienda prednisona (0,5 mg/kg/día) más MFN 2 a 3 g/día²², ciclofosfamida¹⁸ o anticalcineurínicos (respuesta más lenta y con más recaídas). De fracasar, cambiar a esquema alternativo pudiendo incluir rituximab, siendo de ayuda repetir BR.

Obtenida **remisión**, mantención con azatioprina o micofenolato^{25,26} más prednisona ≤ 10 mg/día.

Cuando coexista con NL III/IV (mixtas), la terapia será guiada por la lesión proliferativa.

Se recomienda anticoagulación profiláctica en síndrome nefrótico con marcada hipoalbuminemia (< 2,5 g/dl) y bajo riesgo de sangrado.

III. Antiproteinúricos, antihipertensivos, diálisis y trasplante:

1. ¿Cuál es el rol de los bloqueadores del SRAA en el tratamiento de la NL?

Proteinuria e hipertensión son factores de progresión de enfermedad renal y de riesgo cardiovascular. Para tratarlas se prefieren inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de angiotensina 2 (ARA2) o antialdosterónicos (espironolactona o epleronona) si la VFG lo permite (> 30 ml/min/1,73 m²), pues además de antihipertensivos y antiproteinúricos, tienen propiedades antifibróticas²⁷.

2. ¿Qué precauciones considerar al usar bloqueadores del SRAA?

Su uso puede asociarse a hipotensión, hiperkalemia y aumento de creatinina, especialmente con eVFG < 30 ml/min/1,73 m².

Iniciar a dosis bajas, incrementando gradualmente, controlando presión, proteinuria, kalemia

y creatinina. Aumentos de creatinina hasta 30% sobre basal no obligan a suspenderlos o reducirlos²⁸. La terapia dual (IECA+ARA2), sin ser superior, puede presentar más efectos adversos.

Si hay contraindicaciones, puede utilizarse bloqueadores de calcio no dihidropiridínicos (diltiazem).

3. ¿Cuál es la meta de presión arterial en NL?

La meta es de < 130/80 mm Hg en < 65 años²⁹. Se recomienda control estricto en casos con > 1 g proteinuria/g de creatinina.

4. ¿Cuándo iniciar preparación para terapias de reemplazo renal (TRR)?

Cuando la eVFG sea < 30 ml/min/1,73 m² [30] informar diálisis y/o trasplante renal, confeccionar acceso para diálisis (con eVFG ≤ 20 mL/min/1,73 m²) y preparar para futuro trasplante. El inicio efectivo de la TRR será alcanzando etapa 5 de ERC (< 15 ml/min/1,73 m²).

5. ¿Deben mantenerse inmunosuprimidos los pacientes que inician TRR?

El inicio de TRR suele asociarse a disminución de actividad del LES³¹. La inmunosupresión en este caso estará indicada para el control de enfermedad extra-renal. Es aconsejable mantener hidroxycloquina por sus efectos inmunosupresores y protectores vasculares.

Si la diálisis se inició durante una activación con rápido deterioro funcional, mantener inmunosupresión por al menos 6 meses, esperando que reviertan lesiones agudas y con ello alguna mejoría funcional.

6. ¿Qué tipo de TRR pueden recibir los pacientes con NL?

Son aceptables tanto hemodiálisis como peritoneodiálisis y trasplante renal^{32,33}. En lupus activos con inmunosupresión se ha observado mayor incidencia de infecciones con peritoneodiálisis que con hemodiálisis, favoreciendo esta última con accesos vasculares adecuados. En población joven y activa, la peritoneodiálisis favorece autonomía, actividades laborales y estudios.

7. ¿Pueden trasplantarse pacientes con NL?

El trasplante es buena alternativa en pacientes con LES inactivo, con resultados comparables a los obtenidos en otras patologías³⁴.

Si hubo rápida progresión a falla renal asociada a actividad, el trasplante debe postergarse hasta observar inactividad por un año.

El estudio pre-trasplante debiera incluir medición de anticuerpos anti-fosfolípidos³⁵.

IV. Farmacoterapia Complementaria

1. ¿Por qué se recomiendan sistemáticamente los antimaláricos como parte de la terapia?

Quienes reciben hidroxiquina tienen mejor respuesta renal, menos recaídas y acumulan menor daño renal. Es eficiente para la fiebre, artritis, compromiso cutáneo y seguro en embarazo y lactancia. Usar dosis de 200-400 mg/día en adultos (< 6 mg/kg peso), con examen ocular previo y luego anual para descartar toxicidad, especialmente después de 5 años.

2. ¿Cuáles son las medidas de prevención de infecciones asociadas con la inmunosupresión?

Gérmenes habituales u oportunistas, causan infecciones frecuentes y graves aún sin inmunosupresión, interrumpen terapia y pueden ser fatales. Se recomienda tratamiento intenso e inmediato.

Se recomienda profilaxis de *pneumocistis jirovecii* con sulfametoxazole-trimetoprim forte trisemanal (ajustado a VFG) durante la inmunosupresión intensa (inducción).

Para TBC latente administrar isoniazida por 9 meses.

3. ¿Cuáles son las vacunas recomendadas?

Se recomienda seguir pautas del Ministerio de Salud. Son aconsejables anti-influenza anual, anti-neumocócica conjugada, papiloma virus en mujeres < 20 años y hepatitis B. Evitar vacunas con virus atenuados.

V. Aspectos gineco-obstétricos

1. ¿Es posible el embarazo con NL?

El LES afecta la fertilidad disminuyendo reserva ovárica mediante anticuerpos, daño vascular y efecto folicular de drogas (ciclofosfamida). Se sugiere gestación antes de los 34 años o preservar fertilidad mediante vitrificación de ovocitos³⁶.

Aun así, muchas pacientes están expuestas al embarazo, con alto riesgo obstétrico, cobrando importancia la contracepción y planificación.

Estos embarazos presentan más complicaciones (parto de pre-término, pre-eclampsia, mayor morbi-mortalidad fetal y progresión de enfermedad renal), especialmente si a la concepción había actividad o daño renal establecido.

2. ¿Qué aspectos son importantes en la planificación del embarazo con NL?

Se aconseja inactividad lúpica por ≥ 6 meses, (idealmente 12 a 18) antes de suspender métodos anticonceptivos.

La presión debe estar controlada con fármacos utilizables durante el posible embarazo (alfa metildopa o labetalol), la función renal suficiente (creatinina < 1,5 mg/dL, eVFG > 45 mL/min/1,73 m²) y la proteinuria < 1 g/24 h, eliminando anticipadamente teratogénicos (Tabla 2) y realizando evaluación prenatal (Tabla 3).

3. ¿Cómo se maneja el embarazo en NL?

En equipo multidisciplinario y clínica de alto riesgo obstétrico para optimizar pronóstico materno y fetal. Se debiera utilizar aspirina desde semana 13 (prevención de pre-eclampsia) sin suspender hidroxiquina para evitar reactivaciones.

Suplementar esteroides para estrés peri-parto si utilizó corticoides durante el embarazo.

Aquellas con NL tipos III y IV tienen más riesgos obstétricos y renales, especialmente si la creatinemia era elevada antes o durante la gestación.

El control de la presión arterial es muy importante para el pronóstico fetal, con metas de $\leq 135/85$.

Las portadoras de anti-Ro y/o anti-La necesitarán más monitorización, cruzan barrera placentaria a las 12 semanas de gestación y pueden causar lupus neonatal, incluyendo bloqueo cardiaco congénito. Estos partos deben ocurrir en unidades con atención cardiológica neonatal.

El período post-parto y la lactancia tienen riesgos de reactivación lúpica.

4. ¿Cuáles son los métodos de contracepción recomendables en LES?

Sus riesgos van desde casi nulos para el dispositivo intrauterino con cobre hasta inaceptables para los combinados de estrógenos/progesterona cuando hay síndrome antifosfolípidos³⁷. Son alternativas la vasectomía de la pareja o salpingo-ligadura laparoscópica cuando el riesgo anestésico lo permita.

Tabla 2. Estudios aconsejables en lupus y embarazo

Momento	Exámenes de laboratorio sugeridos	Comentarios
Consejo pre concepción o 1ª visita pre-natal	<ul style="list-style-type: none"> • ProtU/CrU • Ex Orina completa • Hemograma y VHS • Lab. Hepático • Creatinina • Uricemia • C3, C4 • Anti dsDNA • Ac anti fosfolípidos • Anti Ro y Anti La 	Si anti Ro y La (+): seguimiento frecuencia cardíaca fetal semanal entre semanas 16-24 y después semana por medio hasta semana 32
Controles mensuales	<ul style="list-style-type: none"> • Proteinuria Cuantitativa • Ex Orina completo • Creatinina 	Si estos exámenes están alterados: evaluación nefrológica
Controles cada tres meses	<ul style="list-style-type: none"> • Hemograma y VHS • Lab. Hepático (si recibe azatioprina) • C3, C4 • Anti dsDNA 	Equipo multidisciplinario (alto riesgo obstétrico, reumatólogo y nefrólogo)

Tabla 3. Grado de Seguridad fetal de las drogas más usadas para el manejo del LES con compromiso renal en el embarazo

Medicamentos permitidos	Utilizables en situaciones extremas	Contraindicados
<ul style="list-style-type: none"> • Prednisona (dosis < 20 mg) • Hidroxicloroquina • Azatioprina • Inmunoglobulina EV • Tacrolimus y Ciclosporina (considerar aumento de dosis y mayor riesgo de diabetes gestacional) • Metil Dopa, labetalol 	<ul style="list-style-type: none"> • Ciclofosfamida (Sólo después de semana 12) • Rituximab (sólo después de semana 16) 	<ul style="list-style-type: none"> • Warfarina/acenocumarol • Micofenolato • Inhibidores mTOR2 • Bloqueadores del SRAA

Elegirlos basados en balances riesgo/beneficio (información resumida en Criterios de Elegibilidad de la OMS)³⁸.

VI. Monitoreo de actividad

1. ¿Qué indicador recomendamos para evaluar y monitorizar actividad del LES en la práctica clínica?

Se recomienda registrar algún índice validado de actividad en la primera consulta, luego anualmente y cada vez que se cambie inmunosupresión. Sugerimos SLEDAI-2k⁹, que contiene indica-

dores clínicos y en el que hay experiencia nacional. Puede ser de ayuda para la monitorización objetiva de actividad, aunque no reemplaza el buen criterio clínico.

Agradecimientos: Al Dr. Mauricio Mondión, Ginecólogo, IVI, Santiago de Chile por su colaboración en los aspectos gineco-obstétricos.

Referencias

1. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, et al. 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: 1771-82.
2. Faurschou M, Dreyer L, Kamper AL, Starklint H, Jacobsen S. Long-term mortality and renal outcome in a cohort of 100 patients with lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 873-80.
 3. Velásquez X, Verdejo U, Massardo L, Martínez ME, Arriagada S, Rosenberg H, et al. Outcome of Chilean patients with lupus nephritis and response to intravenous cyclophosphamide. *J Clin Rheumatol* 2003; 9: 7-14.
 4. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Burgos PI, Hachuel L, Boggio G, Wojdyla D, et al. Mestizos with systemic lupus erythematosus develop renal disease early while antimalarials retard its appearance: data from a Latin American cohort. *Lupus* 2013; 22: 899-907.
 5. Patel M, Clarke AM, Bruce IN, Symmons DP. The prevalence and incidence of biopsy-proven lupus nephritis in the UK: Evidence of an ethnic gradient. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2963-9.
 6. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics". *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 1-17.
 7. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 39: 257-68.
 8. Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Brey R, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1269-74.
 9. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 2002; 29: 288-91.
 10. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004; 65: 521-30.
 11. Ortega LM, Schultz DR, Lenz O, Pardo V, Contreras GN. Review: Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions. *Lupus* 2010; 19: 557-74.
 12. Ponticelli C, Moroni G. Renal biopsy in lupus nephritis-what for, when and how often? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2452-4.
 13. Mittal B, Rennke H, Singh AK. The role of kidney biopsy in the management of lupus nephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 1-8.
 14. Rovin BH, Parikh SV, Alvarado A. The kidney biopsy in lupus nephritis: is it still relevant? *Rheum Dis Clin North Am* 2014; 40: 537-52, ix.
 15. Contreras G, Pardo V, Cely C, Borja E, Hurtado A, De La Cuesta C, et al. Factors associated with poor outcomes in patients with lupus nephritis. *Lupus* 2005; 14: 890-5.
 16. Banfi G, Bertani T, Boeri V, Faraggiana T, Mazzucco G, Monga G, et al. Renal vascular lesions as a marker of poor prognosis in patients with lupus nephritis. Gruppo Italiano per lo Studio della Nefrite Lupica (GISNEL). *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 240-8.
 17. Adu D, Williams DG, Taube D, Vilches AR, Turner DR, Cameron JS, et al. Late onset systemic lupus erythematosus and lupus-like disease in patients with apparent idiopathic glomerulonephritis. *Q J Med* 1983; 52: 471-87.
 18. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 797-808.
 19. Hergesell O, Felten H, Andrassy K, Kuhn K, Ritz E. Safety of ultrasound-guided percutaneous renal biopsy-retrospective analysis of 1090 consecutive cases. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 975-7.
 20. Tondel C, Vikse BE, Bostad L, Svarstad E. Safety and complications of percutaneous kidney biopsies in 715 children and 8573 adults in Norway 1988-2010. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 1591-7.
 21. Markowitz GS, D'Agati VD. The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: an assessment at 3 years. *Kidney Int* 2007; 71: 491-5.
 22. Radhakrishnan J, Moutzouris DA, Ginzler EM, Solomons N, Siempos II, Appel GB. Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. *Kidney Int* 2010; 77: 152-60.
 23. Chen W, Tang X, Liu Q, Chen W, Fu P, Liu F, et al. Short-term outcomes of induction therapy with tacrolimus versus cyclophosphamide for active lupus nephritis: A multicenter randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 235-44.
 24. Yang M, Li M, He W, Wang B, Gu Y. Calcineurin inhibitors may be a reasonable alternative to cyclophosphamide in the induction treatment of active lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med* 2014; 7: 1663-70.

25. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1886-95.
26. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Petrovic R, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 2083-9.
27. Remuzzi G, Ruggenenti P, Perico N. Chronic renal diseases: renoprotective benefits of renin-angiotensin system inhibition. *Ann Intern Med* 2002; 136: 604-15.
28. Ryan MJ, Tuttle KR. Elevations in serum creatinine with RAAS blockade: why isn't it a sign of kidney injury? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 443-9.
29. KDIGO work group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Diseases. Summary of Recommendation Statements. *Kidney Int, Suppl* 2012; 2: 341-2.
30. KDIGO work group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Summary of Recommendation Statements. *Kidney Int, Suppl* 2013; 3: 5-14.
31. Ribeiro FM, Leite MA, Velarde GC, Fabris CL, Santos RC, Lugon JR. Activity of systemic lupus erythematosus in end-stage renal disease patients: study in a Brazilian cohort. *Am J Nephrol* 2005; 25: 596-603.
32. Contreras G, Pagan J, Chokshi R, Virmani S, Diego JM, Byers P, et al. Comparison of mortality of ESRD patients with lupus by initial dialysis modality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 1949-56.
33. Bunnapradist S, Chung P, Peng A, Hong A, Chung P, Lee B, et al. Outcomes of renal transplantation for recipients with lupus nephritis: analysis of the Organ Procurement and Transplantation Network database. *Transplantation* 2006; 82: 612-8.
34. Oliveira CS, Oliveira I, Bacchiega AB, Klumb EM, Albuquerque EM, Souza E, et al. Renal transplantation in lupus nephritis: a Brazilian cohort. *Lupus* 2012; 21: 570-4.
35. Canaud G, Bienaime F, Noel LH, Royal V, Alyanakian MA, Dautzenberg MD, et al. Severe vascular lesions and poor functional outcome in kidney transplant recipients with lupus anticoagulant antibodies. *Am J Transplant* 2010; 10: 2051-60.
36. Mok CC, Chan PT, To CH. Anti-mullerian hormone and ovarian reserve in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 206-10.
37. Culwell KR, Curtis KM. Contraception for women with systemic lupus erythematosus. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2013; 39: 9-11.
38. OMS. Criterios Médicos de Elegibilidad para el uso de Anticonceptivos. OMS [Cuarta Edición]. 2008. 11-12-2014.