

## Guía de Práctica Clínica

# Diagnóstico y Tratamiento de la Nefropatía lúpica en pacientes mayores de 18 años de edad





**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DIRECTOR GENERAL

**MTRO. DANIEL KARAM TOUMEH**

DIRECTOR DE PRESTACIONES MÉDICAS

**DR. SANTIAGO ECHEVARRÍA ZUNO**

TITULAR DE LA UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA

**DR. FERNANDO JOSÉ SANDOVAL CASTELLANOS**

COORDINADOR DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD

**DR. MARIO MADRAZO NAVARRO**

COORDINADORA DE ÁREAS MÉDICAS

**DRA. LETICIA AGUILAR SÁNCHEZ**

COORDINADOR DE PLANEACIÓN DE INFRAESTRUCTURA MÉDICA

**DR. SERGIO ALEJANDRO MORALES ROJAS**

TITULAR DE LA UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS EN SALUD

**DR. ALBERTO LIFSHITZ GUINZBERG**

COORDINADOR DE POLÍTICAS DE SALUD

**DR. JAVIER DAVILA TORRES**

COORDINADORA DE EDUCACIÓN

**DRA. LILIA ELENA MONROY RAMÍREZ (ENCARGADA)**

COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

**DR. FABIO ABDEL SALAMANCA GÓMEZ (ENCARGADO)**

COORDINADOR DE PLANEACIÓN EN SALUD

**LIC. MIGUEL ÁNGEL RODRÍGUEZ DÍAZ PONCE**

TITULAR DE LA UNIDAD DE SALUD PÚBLICA

**DR. ÁLVARO JULIÁN MAR OBESO**

COORDINADORA DE PROGRAMAS INTEGRADOS DE SALUD

**DRA. IRMA HORTENSIA FERNÁNDEZ GÁRATE**

COORDINADOR DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y APOYO EN CONTINGENCIAS

**DR. VICTOR HUGO BORJA ABURTO**

COORDINADOR DE SALUD EN EL TRABAJO

**DR. RAFAEL RODRIGUEZ CABRERA**

COORDINADOR DE CONTROL TÉCNICO DE INSUMOS

**DR. RODOLFO A. DE MUCHA MACÍAS**

Durango 289- 1A Colonia Roma  
Delegación Cuauhtémoc, 06700 México, DF.  
Página Web: [www.imss.gob.mx](http://www.imss.gob.mx)

Publicado por IMSS  
© Copyright IMSS "Derechos Reservados". Ley Federal de Derecho de Autor

Editor General  
División de Excelencia Clínica  
Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Esta guía de práctica clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores han hecho un esfuerzo por asegurarse de que la información aquí contenida sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, declaran que no tienen conflicto de intereses y en caso de haberlo lo han manifestado puntualmente, de tal manera que no se afecte su participación y la confiabilidad de las evidencias y recomendaciones.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada Institución o área de práctica.

En cumplimiento de los artículos 28 y 29 de la Ley General de Salud; 50 del Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud y Primero del Acuerdo por el que se establece que las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal que presten servicios de salud aplicarán, para el primer nivel de atención médica el cuadro básico y, en el segundo y tercer nivel, el catálogo de insumos, las recomendaciones contenidas en las GPC con relación a la prescripción de fármacos y biotecnológicos, deberán aplicarse con apego a los cuadros básicos de cada Institución.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud. Queda prohibido todo acto por virtud del cual el Usuario pueda explotar o servirse comercialmente, directa o indirectamente, en su totalidad o parcialmente, o beneficiarse, directa o indirectamente, con lucro, de cualquiera de los contenidos, imágenes, formas, índices y demás expresiones formales que formen parte del mismo, incluyendo la modificación o inserción de textos o logotipos.

Deberá ser citado como: Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento de la Nefropatía lúpica en pacientes mayores de 18 años de edad, México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2010.

Esta guía puede ser descargada de Internet en:  
<http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Pages/guias.aspx>

**ISBN: 978-607-7790-76-1**

## M32.1 Lupus Eitematoso Sistémico con Compromiso de Órganos o Sistemas

### Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de la Nefropatía lúpica en pacientes mayores de 18 años de edad

| <b>Autores:</b>                   |                               |   |  |
|-----------------------------------|-------------------------------|---|--|
| Dr. Antonio Barrera Cruz          | Medicina Interna/Reumatología | <b>Instituto Mexicano del Seguro Social</b> | Coordinador de Programas Médicos<br>División de Excelencia Clínica<br>CUMAE, México DF |
| Dra. Rosa Elena Prieto Parra      | Reumatología                  |   | Médico de Base UMAE HE CMNO<br>Guadalajara Jalisco                                     |
| Dra. Juana Lorena Sánchez Barbosa | Nefrología                    |   | Médico de Base<br>UMAE Hospital de Pediatría C.M.N. Siglo XXI<br>México DF             |
| Dra. Patricia Yañéz Sánchez       | Reumatología                  |   | Médico de Base<br>UMAE Hospital de Pediatría Siglo XXI<br>México DF                    |
| <b>Validación Interna</b>         |                               |   |  |
| Dr. Miguel Ángel Saavedra Salinas | Reumatología                  | <b>Instituto Mexicano del Seguro Social</b> | UMAE HE CMN "La Raza"<br>México DF   |
| Dra. Olga Lidia Vera Lastra       | Medicina Interna/Reumatología |   | UMAE HE CMN "La Raza"<br>México DF   |
| <b>Validación Externa:</b>        |                               |   |  |
| Juan Alfredo tamayo y Orozco      | Metabolismo Mineral           | <b>Secretaría de Salud</b>                  |  |

# Índice

|   |    |
|---|----|
| 1. Clasificación .....  | 6  |
| 2. Preguntas a Responder por esta Guía .....  | 7  |
| 3. Aspectos Generales .....   | 8  |
| 3.1 Antecedentes .....  | 8  |
| 3.2 Justificación .....   | 8  |
| 3.3 Propósito .....   | 9  |
| 3.4 Objetivos de esta Guía .....  | 9  |
| 3.5 Definición .....  | 10 |
| 4. Evidencias y Recomendaciones .....   | 11 |
| 4.1 Diagnóstico .....   | 12 |
| 4.1.1 Importancia de una evaluación clínica integral y oportuna .....   | 12 |
| 4.1.1.1 Aspectos Clínicos y de Laboratorio .....  | 12 |
| 4.2 Factores de riesgo y factores pronóstico determinantes de progresión a enfermedad renal crónica y sobrevida del paciente adulto con nefropatía lúpica ..... | 17 |
| 4.2.1 Clínicos, Bioquímicos, Inmunológicos e Histopatológicos .....   | 17 |
| 4.3 Clasificación de la nefropatía lúpica y Diagnóstico Histopatológico .....   | 23 |
| 4.3.1 Utilidad clínica e Interpretación de la Biopsia Renal .....   | 23 |
| 4.4 Tratamiento .....   | 29 |
| 4.4.1 Tratamiento Farmacológico .....   | 29 |
| 4.4.2 Tratamiento Farmacológico Complementario .....  | 45 |
| 4.4.3 Recurrencia de nefritis lúpica en el paciente postransplantado .....  | 47 |
| 4.5 Criterios de referencia y Contrarreferencia .....   | 49 |
| 4.5.1 Criterios Técnico Médicos de Referencia .....   | 49 |
| 4.5.1.1 Referencia al Segundo Nivel de Atención .....   | 49 |
| 4.5.1.2 Referencia al Tercer Nivel de Atención .....  | 49 |
| 4.5.2 Criterios Técnico Médicos de Contrarreferencia .....  | 50 |
| 4.5.2.1 Contrarreferencia al Segundo Nivel de Atención .....  | 50 |
| 4.5.2.2 Contrarreferencia al Primer Nivel de Atención .....   | 50 |
| 4.6 Tiempo estimado de Recuperación y días de Incapacidad .....   | 50 |
| Algoritmo .....   | 51 |
| 5. Definiciones Operativas .....  | 52 |
| 6. Anexos .....   | 54 |
| 6.1 Protocolo de Búsqueda .....   | 54 |
| 6.2 Sistemas de clasificación de la evidencia y fuerza de la Recomendación .....  | 55 |
| 6.3 Clasificación o escalas de la Enfermedad .....  | 58 |
| 6.4 Medicamentos .....  | 63 |
| 7. Bibliografía .....   | 71 |
| 8. Agradecimientos .....  | 81 |
| 9. Comité Académico .....   | 82 |

# 1. Clasificación

| Registro : IMSS -173-09                          |  |
|--|--|
| <b>PROFESIONALES DE LA SALUD</b>                 | Medico Internista, Reumatólogo, Nefrólogo  |
| <b>CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD</b>            | M32.1 Lupus eitematoso sistémico con compromiso de órganos o sistemas  |
| <b>CATEGORÍA DE GPC</b>                          | Segundo y Tercer Nivel de Atención      Diagnóstico<br>Tratamiento   |
| <b>USUARIOS POTENCIALES</b>                      | Médico Residente de la especialidad de Medicina Interna y Reumatología<br>Médico Internista, Reumatólogo, Nefrólogo, Patólogo  |
| <b>TIPO DE ORGANIZACIÓN DESARROLLADORA</b>       | Instituto Mexicano del Seguro Social, UMAE Pediatría CMN Siglo XXI, UMAE HE CMNO Guadalajara Jalisco, Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad  |
| <b>POBLACIÓN BLANCO</b>                          | Mujeres y hombres > 18 años. No se abordan aspectos de la mujer embarazada con nefropatía lúpica   |
| <b>INTERVENCIONES Y ACTIVIDADES CONSIDERADAS</b> | Diagnóstico oportuno<br>Identificar factores de riesgo relacionados con progresión a insuficiencia renal crónica<br>Biometría hemática, glucosa, urea, creatinina, examen general de orina, depuración de creatinina y albúmina en orina de 24 horas, ultrasonido renal, Biopsia renal. Estudios inmunológicos: anticuerpos antinucleares, anti_DNA, inmunoespecificidad, complemento fracciones C3,C4 y CH50<br>Fármacos: esteroide oral, metilprednisolona, ciclofosfamida parenteral, micofenolato, azatioprina, ciclosporina, leflunomide, rituximab   |
| <b>IMPACTO ESPERADO EN SALUD</b>                 | Diagnóstico oportuno y Tratamiento adecuado<br>Seguimiento y referencia oportuna<br>Limitación del riesgo de progresión a enfermedad renal crónica<br>Mejora en la calidad de vida<br>Disminución de la morbi-mortalidad por nefritis lúpica   |
| <b>METODOLOGÍA</b>                               | Definir el enfoque de la GPC<br>Elaboración de preguntas clínicas<br>Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia<br>Protocolo sistematizado de búsqueda<br>Revisión sistemática de la literatura<br>Búsquedas de bases de datos electrónicas<br>Búsquedas de guías en centros elaboradores o compiladores<br>Búsqueda manual de la literatura<br>Número de Fuentes documentales revisadas: 116<br>Guías seleccionadas: Ninguna con metodología de medicina basada en evidencia del periodo 1998-2009<br>Revisiones sistemáticas y metaanálisis 4<br>Ensayos controlados aleatorizados 28<br>Cohorte, casos y controles y transversales 50<br>Revisiones narrativas 22<br>Reporte de casos y editoriales 12<br>Validación del protocolo de búsqueda por la División de Excelencia Clínica de la Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad del Instituto Mexicano del Seguro Social-<br>Construcción de la guía para su validación<br>Responder a preguntas clínicas por adopción de guías<br>Análisis de evidencias y recomendaciones de las guías adoptadas en el contexto nacional<br>Responder a preguntas clínicas por revisión sistemática de la literatura y gradación de evidencia y recomendaciones<br>Emisión de evidencias y recomendaciones * |
| <b>MÉTODO DE VALIDACIÓN</b>                      | Validación del protocolo de búsqueda<br>Método de Validación de la GPC: Validación por pares clínicos<br>Validación Interna: Instituto Mexicano del Seguro Social<br>Prueba de Campo: Instituto Mexicano del Seguro Social<br>Revisión externa : Academia Mexicana de Medicina   |
| <b>CONFLICTO DE INTERES</b>                      | Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés en relación a la información, objetivos y propósitos de la presente Guía de Práctica Clínica  |
| <b>Registro</b>                                  | <b>IMSS-173-09</b>   |
| <b>Actualización</b>                             | Fecha de publicación: 30/06/2010. Esta guía será actualizada cuando exista evidencia que así lo determine o de manera programada, a los 3 a 5 años posteriores a la publicación.   |

Para mayor información sobre los aspectos metodológicos empleados en la construcción de esta Guía, puede dirigir su correspondencia a la División de Excelencia Clínica, con domicilio en Durango No. 289 Piso 2ª, Col. Roma, México, D.F., C.P. 06700, teléfono 52 86 29 95.

## 2. Preguntas a Responder por esta Guía

1. ¿Cuáles son los datos clínicos y de laboratorio que permiten establecer el diagnóstico de nefropatía lúpica?
2. ¿Cuáles son los factores de riesgo y los factores pronóstico determinantes de progresión a enfermedad renal crónica y limitación de la supervivencia en el paciente adulto con nefropatía lúpica?
3. ¿Cuál es la utilidad clínica de la biopsia renal en el paciente adulto nefropatía lúpica?
4. En el paciente con nefropatía lúpica ¿Cuáles son los sistemas de clasificación de mayor utilidad en la evaluación histopatológica de la biopsia renal?
5. ¿Cuáles son las intervenciones farmacológicas que han demostrado mayor eficacia y seguridad para inducir y mantener la remisión de la enfermedad en el paciente adulto con nefropatía lúpica activa?
6. ¿Cuál es la opción terapéutica en el tratamiento del paciente adulto con nefropatía lúpica refractaria a tratamiento convencional?
7. En el paciente adulto con nefropatía lúpica, que se somete a trasplante renal ¿Cuál es el riesgo de recaída/reactivación de la enfermedad?

## **3. Aspectos Generales**

### **3.1 Antecedentes**

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad reumática, crónica, autoinmune y multisistémica, caracterizada por la producción de anticuerpos contra diversos antígenos propios del individuo. Su etiología es desconocida; se han involucrado en su patogenia la participación de factores inmunológicos, genéticos, ambientales y hormonales. La expresión de la enfermedad es pleomórfica, con múltiples manifestaciones clínicas y bioquímicas; cursa con exacerbaciones y remisiones parciales, provocando daño acumulado en órganos específicos. (Shur PH, 1993). Afecta predominantemente a mujeres jóvenes en edad fértil, con una relación mujer:hombre de 9:1 y se conoce cierta predisposición en algunos grupos étnicos, principalmente Afroamericanos y Afro-caribeños (Boumpas DT, 1995; Boumpas DT, 2001, Korbet SM, 2007)

Tiene una distribución mundial, en Estados Unidos de América su prevalencia es de 15 a 50/100,000 habitantes; mientras que en otras partes del mundo varía de 12 a 39/100,000 habitantes. Con relación a su incidencia esta varía entre 1.8 a 7.6/100,000 habitantes (Jonsson H, 1990). En México, no se cuenta con estudios de prevalencia de las diferentes enfermedades crónicas que padece la población, sin embargo, haciendo un cálculo en relación a la prevalencia reportada a nivel mundial y con base en nuestra población total y distribución por sexo, se podría estimar una prevalencia de LES entre 116,980 a 389,933 enfermos en toda la república.

### **3.2 Justificación**

Estudios prospectivos y retrospectivos, han documentado asociación entre diversas manifestaciones clínicas y un pobre desenlace en la evolución de pacientes con LES. La nefritis lúpica y sus complicaciones constituyen la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con lupus eritematoso sistémico (Ginzler EM, 1982, Cervera R, 1999), de hecho la afección renal constituye un predictor de pobre pronóstico de la enfermedad (Abu-Shakra M, 1995; Alarcón GS, 2001; Cervera R, 2003; Manger K, 2002). Hasta el 60% de los pacientes con LES desarrollan afección renal, usualmente dentro de los primeros 5 años de presentación de la enfermedad y de estos pacientes, el 10-20% desarrollan enfermedad renal terminal (Boumpas DT, 1995; Fiehn C, 2003; Houssiau FA, 2004; Faurischou M, 2006).

De acuerdo a datos de la Organización Mundial de la Salud, en los años 70 la sobrevida a 5 años de los pacientes con LES y afección renal, era aproximadamente del 50%; al inicio y a finales de la década de los 90', era alrededor del 82% y 88%, respectivamente (Ginzler EM, 1982; Ginzler EM, 1988; Pistiner M, 1991; Boumpas DT, 1998). En las últimas décadas, el promedio de sobrevida de los pacientes con LES, es del 95-100% a 5 años y cerca del 90% a 10 años (Bernatsky S, 2006). Esta importante mejoría en la tasa de morbi-mortalidad de los pacientes con LES y afección renal, se relaciona con un diagnóstico temprano, la identificación de factores clínicos, bioquímicos, inmunológicos



e histopatológicos predictores de desenlace renal y a la introducción de intervenciones terapéuticas más eficaces y seguras (Flanc RS, 2004; Bansal VK, 1997; Chan TM, 2005)

### 3.3 Propósito

Con base en la prevalencia de esta enfermedad reumática, el impacto de la afección renal en la morbilidad y mortalidad de los pacientes con LES y debido a la amplia variabilidad en la elección de las intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la nefropatía lúpica activa, en el presente documento se describen las evidencias y recomendaciones diagnóstico-terapéuticas que han demostrado mayor eficacia y seguridad en la atención del paciente adulto con nefropatía lúpica, con la intención de preservar la estructura y función renal, lograr la remisión temprana, evitar y/o limitar la cronicidad, así como el riesgo de exacerbaciones durante la evolución de la enfermedad.

### 3.4 Objetivos de esta Guía

La Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y tratamiento de la nefropatía lúpica en pacientes mayores de 18 años forma parte de las Guías que integrarán el **Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica**, el cual se instrumentará a través del Programa de Acción **Específico de Guías de Práctica Clínica**, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el **Programa Sectorial de Salud 2007-2012**.

La finalidad de este Catálogo, es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del segundo y tercer nivel de atención, las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales para:

1. Realizar la detección temprana y el diagnóstico oportuno de la nefropatía lúpica
2. Identificar los factores de riesgo y los factores pronóstico determinantes de la progresión a enfermedad renal crónica y limitación de la sobrevida del paciente adulto con nefropatía lúpica
3. Precisar la utilidad clínica de la biopsia renal en la evaluación del paciente adulto nefropatía lúpica
4. Identificar los principales sistemas de clasificación para evaluar los hallazgos histopatológicos de la biopsia renal
5. Identificar las intervenciones farmacológicas que han demostrado mayor eficacia y seguridad para inducir y mantener la remisión de la enfermedad en el paciente adulto con nefritis lúpica activa

6. Identificar la opción terapéutica ante el paciente adulto con nefropatía lúpica refractaria a tratamiento convencional
7. Establecer los criterios de referencia y contrareferencia del paciente paciente adulto con nefropatía lúpica

Lo que favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, contribuyendo de esta manera al bienestar de las personas y de la comunidad, que constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

### 3.5 Definición

La nefritis lúpica (NL) constituye una de las principales manifestaciones clínicas del paciente con lupus eritematoso sistémico (LES) y representa un predictor de pobre pronóstico que influye en la morbilidad y mortalidad de manera directa e indirecta a través de las complicaciones derivadas del manejo inmunosupresor. Aproximadamente dos tercios de los pacientes tienen compromiso renal en algún momento de su enfermedad. La prevalencia en el momento del diagnóstico de LES es del 16% y alcanza una prevalencia del 60%, usualmente dentro de los primeros 5 años de presentación de la enfermedad. La presentación clínica es variable y se manifiesta desde una proteinuria leve asintomática hasta una glomerulonefritis rápidamente progresiva, con insuficiencia renal. Es importante destacar que la mayoría de los pacientes con nefropatía lúpica tienen evidencia histológica de daño renal, aunque muchos de ellos no presentan hallazgos clínicos sugestivos de compromiso renal (nefritis silente).

Criterios para determinar nefritis lúpica con una sensibilidad > 95%, (Wallace DJ, 1982)

Al menos uno de los siguientes debe estar presente:

1. Biopsia renal que demuestre glomerulonefritis mesangial clase IIb, proliferativa focal, proliferativa difusa o membranosa.
2. Disminución del 30% en la depuración de creatinina en un período de un año en un paciente con lupus activo.
3. Proteinuria > 1 gramo en orina de 24 horas.

De igual manera, al menos tres de los siguientes criterios, durante un período de seguimiento de 12 meses, permiten hacer un diagnóstico de nefritis lúpica:

1. Albúmina sérica < 3 g/dl.
2. Proteinuria sostenida de 2+ a 4+.
3. Cuerpos ovales grasos o cilindros granulados, hialinos o eritrocitarios en orina.
4. Hematuria persistente (> cinco eritrocitos por campo de alto poder en orina).

Por cada uno de los criterios mencionado se deben excluir otras causas.

Con base en los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR), la enfermedad renal se establece si hay proteinuria persistente (>0,5g/d o >3+) o cilindros celulares de cualquier tipo. (Hochberg MC, 1997)

## 4. Evidencias y Recomendaciones

La presentación de la evidencia y recomendaciones en la presente guía corresponde a la información obtenida de GPC internacionales, las cuales fueron usadas como punto de referencia. La evidencia y las recomendaciones expresadas en las guías seleccionadas, corresponde a la información disponible organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron. Las evidencias en cualquier escala son clasificadas de forma numérica y las recomendaciones con letras, ambas, en orden decreciente de acuerdo a su fortaleza.

Las evidencias y recomendaciones provenientes de las GPC utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una de las GPC. En la columna correspondiente al nivel de evidencia y recomendación el número y/o letra representan la calidad y fuerza de la recomendación, las siglas que identifican la GPC o el nombre del primer autor y el año de publicación se refieren a la cita bibliográfica de donde se obtuvo la información como en el ejemplo siguiente:

| Evidencia / Recomendación  | Nivel / Grado      |
|--|--------------------|
| E. La valoración del riesgo para el desarrollo de UPP, a través de la escala de Braden tiene una capacidad predictiva superior al juicio clínico del personal de salud | 2++<br>(GIB, 2007) |

En el caso de no contar con GPC como documento de referencia, las evidencias y recomendaciones fueron elaboradas a través del análisis de la información obtenida de revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y estudios observacionales. La escala utilizada para la gradación de la evidencia y recomendaciones de estos estudios fue la escala Shekelle modificada.

Cuando la evidencia y recomendación fueron gradadas por el grupo elaborador, se colocó en corchetes la escala utilizada después del número o letra del nivel de evidencia y recomendación, y posteriormente el nombre del primer autor y el año como a continuación:

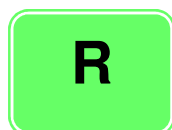
| Evidencia / Recomendación  | Nivel / Grado                         |
|--|---------------------------------------|
| E. El zanamivir disminuyó la incidencia de las complicaciones en 30% y el uso general de antibióticos en 20% en niños con influenza confirmada | la<br>[E: Shekelle]<br>Matheson, 2007 |

Los sistemas para clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones se describen en el Anexo 6.2.

Tabla de referencia de símbolos empleados en esta guía



**Evidencia**



**Recomendación**





**Buena Práctica**

## 4.1 Diagnóstico

4.1.1 Importancia de una evaluación clínica integral y oportuna




4.1.1.1 Aspectos Clínicos y de Laboratorio

| Evidencia / Recomendación   |  | Nivel / Grado                          |
|---|--|--|
|  | La evaluación de un paciente con LES y afección renal requiere de la participación coordinada de un equipo transdisciplinario conformado por: reumatólogo, médico internista, nefrólogo, psicólogo y patólogo, quienes deben participar de forma activa en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento a corto, mediano y largo plazo del paciente con afección renal. | IV<br>[E: Shekelle]<br>Masood S, 2009  |
|  | Los pacientes con LES y afección renal pueden presentar de forma insidiosa hematuria asintomática y proteinuria. En algunos estudios se han reportado datos clínicos y/o analíticos de insuficiencia renal aguda, síndrome nefrótico o glomerulonefritis rápidamente progresiva.   | IV<br>[E: Shekelle]<br>Austin HA, 1998 |

|   |   |  |
|---|---|--|
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>Dentro de las características clínicas de pacientes con nefritis lúpica se ha reportado: proteinuria (100%), síndrome nefrótico (45-65%), cilindros granulares (30%), cilindros eritrocitarios (10%), hematuria microscópica (80%), hematuria macroscópica (1 a 2%), función renal disminuida (40 a 80%), falla renal aguda (1 a 2%) e hipertensión arterial sistémica (15 a 50%).</p> | <p style="text-align: center;">IV<br/>[E: Shekelle]<br/>Cameron JS, 1999</p> |
| <p style="text-align: center;"><b>R</b></p> | <p>La detección temprana de afección renal en pacientes con LES requiere de una vigilancia estrecha con el objetivo de identificar alteraciones del flujo y sedimento urinario, edema periférico, proteinuria, hematuria microscópica e hipertensión arterial sistémica.</p>  | <p style="text-align: center;">D<br/>[E: Shekelle]<br/>Austin HA, 1998</p>   |
| <p style="text-align: center;"><b>R</b></p> | <p>En el estudio del paciente con sospecha o diagnóstico confirmado de afección renal, se debe solicitar muestra urinaria matutina. Es importante considerar que los cilindros urinarios tienden a desintegrarse ante un ph urinario alcalino y los eritrocitos tienden a lisarse si se mantienen en una muestra urinaria hipotónica.</p>   | <p style="text-align: center;">D<br/>[E: Shekelle]<br/>Austin HA, 1998</p>   |
| <p style="text-align: center;"><b>R</b></p> | <p>La adecuada interpretación de un examen general de orina, requiere de dos aspectos básicos: 1) análisis inmediato de la muestra (dentro de los primeros 30 minutos) para limitar el sobrecrecimiento bacteriano y, 2) evitar la refrigeración de las muestras, debido a que se puede inducir precipitación de cristales.</p>   | <p style="text-align: center;">D<br/>[E: Shekelle]<br/>Austin HA, 1998</p>   |
| <p style="text-align: center;"><b>R</b></p> | <p>Es importante realizar un estudio microscópico detallado del sedimento urinario debido a que puede proporcionar información trascendente acerca del tipo y gravedad de la afección renal.</p>  | <p style="text-align: center;">D<br/>[E: Shekelle]<br/>Austin HA, 1998</p>   |

|   |  |  |
|---|--|--|
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>La hematuria o piuria estéril por sí solas pueden traducir daño renal glomerular temprano, cuando se añade proteinuria se incrementa el valor predictivo para el desarrollo de la glomerulonefritis lúpica.</p>   | <p style="text-align: center;">III<br/>[E: Shekelle]<br/>Rahman P, 2001</p>                                  |
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>La identificación de hematuria microscópica puede ser un indicio de patología significativa, incluyendo infección, neoplasia u otra forma de daño renal.</p>  | <p style="text-align: center;">3<br/>Diagnosis and management of chronic kidney disease<br/>SIGN, 2008</p>   |
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>La morfología de los eritrocitos urinarios ayuda a distinguir trastornos del tracto urinario superior e inferior. Los eritrocitos dismórficos indican inflamación glomerular o enfermedad tubulointersticial, mientras que los eritrocitos isomórficos pueden sugerir sangrado del tracto inferior, el cual puede ser debido a infección, litiasis o tumor.</p> | <p style="text-align: center;">IV<br/>[E: Shekelle]<br/>Balow JE, 2005</p>                                   |
| <p style="text-align: center;"><b>R</b></p> | <p>La identificación de eritrocitos dismórficos urinarios, cilindros granulosos y proteinuria son hallazgos que proporcionan evidencia de inflamación glomerular activa o tubulointersticial.</p>  | <p style="text-align: center;">D<br/>[E: Shekelle]<br/>Austin HA, 1998</p>                                   |
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>Se ha documentado que conforme incrementa el nivel de proteinuria, mayor es el grado de afección histopatológica en el paciente con nefritis lúpica.</p>  | <p style="text-align: center;">III<br/>[E: Shekelle]<br/>Miranda JM, 2004</p>                                |
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>La proteinuria se ha asociado con enfermedad renal y cardiovascular, su detección e incremento tiene valor diagnóstico y pronóstico en la detección inicial y confirmación de enfermedad renal.</p>   | <p style="text-align: center;">2++<br/>Diagnosis and management of chronic kidney disease<br/>SIGN, 2008</p> |
| <p style="text-align: center;"><b>R</b></p> | <p>La proteinuria es un hallazgo que indica presencia de enfermedad glomerular lúpica y no necesariamente gravedad. En general, la proteinuria en rangos nefróticos <math>\geq 3.5</math> gramos/día refleja afección difusa de la pared</p>   | <p style="text-align: center;">D<br/>[E: Shekelle]<br/>Austin HA, 1998</p>                                   |

|          |  |  |
|----------|--|--|
|          | capilar glomerular y se observa en pacientes con glomerulonefritis proliferativa difusa o membranosa.  |  |
| <b>E</b> | La determinación de creatinina sérica, es un indicador práctico para identificar anomalías en la tasa de filtración glomerular; sin embargo, es poco sensible, su nivel sérico se modifica en función de la masa muscular, edad y tasa de filtración glomerular.   | 3<br>Diagnosis and management of chronic kidney disease<br>SIGN, 2008    |
| <b>E</b> | La medición de la capacidad depuradora del riñón se puede realizar mediante diversos procedimientos que tienen varios grados de complejidad y certeza, tales como: aclaramiento de inulina, de ácido paraaminohipúrico, de urea, de iodotalamato, de creatinina con administración simultánea de cimetidina y de isótopos radiactivos (51Cr - EDTA, 99mTc - DTPA, 131I - OIH - 131I - orto - yodo - hipurato-, 99mTc- mercapto-acetil-triglicina). Estas pruebas tienen una exactitud más consistente para evaluar la tasa de filtración glomerular en comparación a la sola determinación de creatinina sérica. | 2+/3<br>Diagnosis and management of chronic kidney disease<br>SIGN, 2008 |
| <b>E</b> | Una tasa de filtración glomerular estimada menor de 60 ml/ min /1.73m <sup>2</sup> se asocia con incremento en el riesgo de deterioro de la función renal, progresión a falla renal y muerte prematura por enfermedad cardiovascular.  | 2+<br>Diagnosis and management of chronic kidney disease<br>SIGN, 2008   |
| <b>R</b> | La depuración de creatinina en orina de 24 horas es un indicador imperfecto de la verdadera tasa de filtración glomerular (el estándar de oro es la depuración de inulina), sin embargo permite orientar en la determinación de la tasa de filtración glomerular .   | D<br>[E: Shekelle]<br>Shemesh O, 1985                                    |
| <b>R</b> | La fórmula de Cockcroft y Gault permite determinar de forma práctica la depuración de creatinina, su fórmula es:   | C<br>Diagnosis and management of chronic kidney disease<br>SIGN, 2008    |

|   |   |  |
|---|---|--|
|   | <p>Depuración de creatinina (DCr) = <math>140 - \text{edad (años)} \times \text{peso (kg)} \text{ entre } 72 \times \text{creatinina sérica (Crs)} \times 0.85</math> (mujeres)</p> <p>En la evaluación de la tasa de filtración glomerular se debe preferir el uso de fórmulas de predicción en lugar de la creatinina sérica. Esta fórmula se modifica en función de la edad, índice de masa muscular, método empleado en la determinación de creatinina sérica, así como del sexo.</p> |  |
|    | <p>La depuración de creatinina es un auxiliar en la evaluación del filtrado glomerular; sin embargo, se recomienda considerar los factores que afectan la concentración sérica de creatinina. Cuando se requiere de medir con precisión el filtrado glomerular, una alternativa es realizar un gamagrama con DTPA.</p>  | <p style="text-align: center;">✓<br/>Buena Práctica</p>  |
|  | <p>Se recomienda que durante el estudio y exploración física del paciente con afección renal se investigue la presencia de edema, hipertensión arterial sistémica, incremento del nitrógeno ureico y creatinina sérica, incremento de proteinuria en orina de 24 horas y disminución de nivel de albúmina sérica debido a que se asocian con un peor desenlace de la función renal y correlacionan con glomerulopatías grado IV y V según la OMS.</p>                                     | <p style="text-align: center;">C<br/>[E: Shekelle]<br/>Nezhad S, 2008</p>                                  |
|  | <p>El ultrasonido renal es un estudio de imagen de primera línea en la evaluación del paciente con enfermedad renal, que permite identificar trastornos obstructivos, evaluar el tamaño y la simetría renal e identificar enfermedad poliquística.</p>  | <p style="text-align: center;">4<br/>Diagnosis and management of chronic kidney disease<br/>SIGN, 2008</p> |









|          |  |   |
|----------|--|---|
| <b>R</b> | <p>En la evaluación de la función renal y el seguimiento del paciente con nefritis lúpica se recomienda solicitar: examen general de orina, citología urinaria, determinación de creatinina sérica, determinación de creatinina y proteinuria en orina de 24 horas, ultrasonido renal, determinación de anticuerpos anti-DNA de doble cadena, C3, C4 y anti-C1q. Un aspecto particular que requiere evaluación individualizada es la realización de biopsia renal.</p> | <p>D<br/>[E: Shekelle]<br/>Masood S, 2009</p> |
|----------|--|---|

## 4.2 Factores de riesgo y factores pronóstico determinantes de progresión a enfermedad renal crónica y sobrevida del paciente adulto con nefropatía lúpica

### 4.2.1 Clínicos, Bioquímicos, Inmunológicos e Histopatológicos

| Evidencia / Recomendación | Nivel / Grado   |  |
|---------------------------|---|--|
| <b>E</b>                  | <p>La nefritis lúpica y sus complicaciones constituyen la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES)</p>   | <p>IIb<br/>[E: Shekelle]<br/>Ginzler EM, 1982</p>                      |
| <b>E</b>                  | <p>La tasa de mortalidad de los pacientes con LES que tienen afección renal es mayor en comparación a aquellos pacientes sin compromiso renal</p>   | <p>IV<br/>[E: Shekelle]<br/>Cervera R, 2006</p>                        |
| <b>E</b>                  | <p>Hasta el 60% de los pacientes con LES desarrollan afección renal, usualmente dentro de los primeros 5 años de presentación de la enfermedad. De estos pacientes, entre el 10-20% desarrollan enfermedad renal terminal</p> | <p>IIb<br/>[E: Shekelle]<br/>Fauschou M, 2006</p>                      |
| <b>E</b>                  | <p>Los factores clínicos asociados con pobre desenlace renal: género masculino, raza negra, hipertensión arterial sistémica, tabaquismo, proteinuria e hipocomplementemia (cuadro I)</p>                                      | <p>III/IV<br/>[E: Shekelle]<br/>Oates J, 2007<br/>Korbert SM, 2000</p> |

|   |  |   |
|---|--|---|
| E | Existe evidencia de que los pacientes de raza negra presentan pobre desenlace renal en comparación a pacientes caucásicos con nefritis lúpica activa.  | IIb<br>[E: Shekelle]<br>Korbet SM, 2007                       |
| E | Un estudio observacional analítico muestra que la prevalencia e incidencia de nefritis lúpica es mayor en pacientes con etnia afro-caribeña e indo-asiática en comparación a la población caucásica.   | III<br>[E: Shekelle]<br>Patel M, 2006                         |
| E | Los pacientes con glomerulonefritis proliferativa o membranosa (Clase III, IV y V de la OMS) tienen un riesgo mayor de desarrollar insuficiencia renal (Cuadro II).  | IIb<br>[E: Shekelle]<br>Font J, 2001                          |
| E | El índice histológico de cronicidad es un importante predictor de desenlace de la función renal en pacientes con nefritis lúpica (cuadro III).   | III<br>[E: Shekelle]<br>Howie AJ, 2003                        |
| E | Estudios clínico-patológicos han demostrado que el daño intersticial crónico es el mejor predictor de insuficiencia renal terminal.  | IV<br>[E: Shekelle]<br>Grande JP, 1998<br>Nath KA, 1992       |
| E | Estudios observacionales han demostrado que el retraso en el diagnóstico de afección renal es uno de los principales predictores de pobre desenlace de la función renal.   | III<br>[E: Shekelle]<br>Chrysochou C, 2008<br>Varela DC, 2008 |
| E | Los factores predictores de enfermedad renal crónica en pacientes con nefritis lúpica son: creatinina sérica (RR 2.86 IC 95% 2.0-4.1, p=0.0001), presencia de anticuerpos anti-Ro (RR 2.35 IC 95% 1.1 - 4.8, p=0.02 y nefritis lúpica Clase III ≥ 50% ± Clase V (RR 2.77 IC 95% 1.3 - 5.9, p=0.007). | IIb<br>[E: Shekelle]<br>Korbet SM, 2007                       |

|   |   |   |
|---|---|---|
|    | <p>El riesgo de desarrollar insuficiencia renal es mayor en pacientes que presentan: creatinina sérica &gt;1.5 mg/dl, anemia e hipertensión arterial sistémica.</p>   | <p>IIb<br/>[E: Shekelle]<br/>Moroni G, 2007</p>       |
|    | <p>Posterior a un análisis multivariado se observó que las variables predictoras de muerte y enfermedad renal terminal incluyen: edad &gt; 50 años (RR 3.3 IC 95% 1.6 - 7.0, p=0.002), creatinina sérica (RR 2.32 IC 95% 1.7 - 3.1, p=0.0001) y raza no blanca (RR 2.28 IC 95% 1.22 - 4.27, p&lt; 0.01).</p>  | <p>IIb<br/>[E: Shekelle]<br/>Korbet SM, 2007</p>      |
|    | <p>Un estudio longitudinal demostró que los factores de riesgo asociados con deterioro de la función renal, manifestado por presencia o incremento de proteinuria son: la edad específicamente jóvenes (OR 1.013 IC95% 1.001 a 1.024, p&lt;0.0334) y la presencia de anticuerpos anti-DNA de doble cadena (OR 1.554 IC 95% 1.149 - 2.100, p&lt;0.0042).</p> | <p>IIb/III<br/>[E: Shekelle]<br/>Bastian HM, 2007</p> |
|  | <p>Una tasa de filtración glomerular basal reducida correlaciona con un peor desenlace de la función renal.</p>   | <p>III<br/>[E: Shekelle]<br/>Chrysochou C, 2008</p>   |
|  | <p>El nivel de hematocrito menor del 20% es un importante predictor de pobre desenlace de la función renal en pacientes con nefritis lúpica.</p>  | <p>III<br/>[E: Shekelle]<br/>Austin HA, 1994</p>      |
|  | <p>Un estudio observacional muestra que el riesgo de deterioro de la función renal es significativamente mayor en pacientes que experimentan dos o más exacerbaciones de la nefritis lúpica en comparación con aquellos que presentan una sola exacerbación (actividad) de la enfermedad.</p>   | <p>IIb<br/>[E: Shekelle]<br/>Moroni G, 2007</p>       |

|   |   |   |
|---|---|---|
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>Se ha observado que el género femenino y la premenopausia son factores predictores de exacerbación (actividad) de la nefritis lúpica.</p>  | <p style="text-align: center;">IIb<br/>[E: Shekelle]<br/>Petri M, 1991</p>    |
| <p style="text-align: center;"><b>R</b></p> | <p>Durante la evaluación inicial y de seguimiento del paciente con nefritis lúpica, se recomienda realizar una evaluación crítica de los factores de riesgo de progresión de la nefritis lúpica como: la étnia, el estado socioeconómico, retraso entre la presentación de la nefritis lúpica, hallazgos de la biopsia renal, elevación de la creatinina sérica y número de exacerbaciones renales.</p> | <p style="text-align: center;">D<br/>[E: Shekelle]<br/>Masood S, 2009</p>     |
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>La remisión completa es un predictor de buen desenlace renal, mientras que la persistencia de signos nefríticos y actividad renal están asociados con un pobre desenlace renal.</p>  | <p style="text-align: center;">III<br/>[E: Shekelle]<br/>Moroni G, 1996</p>   |
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>Los factores que se asocian a buen desenlace renal incluyen: alcanzar remisión renal completa, ausencia de exacerbaciones nefríticas y su completa reversibilidad después del tratamiento.</p>   | <p style="text-align: center;">IIb<br/>[E: Shekelle]<br/>Moroni G, 2007</p>   |
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>Existe evidencia de que una respuesta temprana al tratamiento (6 meses), definido como una disminución del nivel sérico de creatinina y un nivel de proteinuria en orina de 24 horas &lt; 1 gramo) en pacientes con glomerulonefritis lúpica proliferativa, constituye el mejor predictor de desenlace renal.</p>  | <p style="text-align: center;">Ib<br/>[E: Shekelle]<br/>Houssiau FA, 2004</p> |
| <p style="text-align: center;"><b>R</b></p> | <p>La determinación de factores pronóstico en las enfermedades reumáticas tiene dos metas importantes: a) ayudar al médico a identificar pacientes con alto riesgo de daño a órgano mayor que requieren tratamiento intensivo y b) permite influir sobre factores de riesgo modificables permitiendo un mejor pronóstico.</p>   | <p style="text-align: center;">D<br/>[E: Shekelle]<br/>Fiehn C, 2006</p>      |

|   |   |   |
|---|---|---|
| <p style="text-align: center;"><b>R</b></p> | <p>La respuesta temprana al tratamiento (en los primeros 6 meses) es el mejor predictor de buen desenlace renal; por lo que se sugiere administrar bolos de ciclofosfamida en los primeros 6 meses del tratamiento.</p>   | <p style="text-align: center;">B<br/>[E: Shekelle]<br/>Houssiau FA, 2004</p>    |
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>Un estudio prospectivo con seguimiento de 6 años, demostró que la determinación de anticuerpo anti-C1q es un predictor adecuado de actividad clínica de la nefritis lúpica, particularmente en glomerulonefritis proliferativa focal y difusa (sensibilidad 80.5% y especificidad 71%). En el análisis multivariado, el anticuerpo anti-C1q y la determinación de C3 y C4, tienen un buen desempeño para determinar actividad de la nefritis lúpica (<math>p &lt; 0.0005</math>, <math>p &lt; 0.005</math>, <math>p &lt; 0.005</math>, respectivamente).</p> | <p style="text-align: center;">IIb<br/>[E: Shekelle]<br/>Moroni G, 2009</p>     |
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>La determinación de anticuerpos anti-DNA de doble cadena y fracciones C3 y C4 del complemento son marcadores útiles para evaluar actividad de la enfermedad renal.</p>   | <p style="text-align: center;">III<br/>[E: Shekelle]<br/>Ravirajan CT, 2001</p> |
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>Los anticuerpos anti-DNA producen daño renal a través de una lesión directa sobre antígenos in situ (DNA, histonas, núcleos), componentes de la membrana basal glomerular (laminina, colágeno IV y heparán sulfato) o a través de la formación previa de complejos inmunes con nucleosomas que se depositan posteriormente sobre la membrana basal glomerular con la que establecen puentes de histona</p>   | <p style="text-align: center;">IV<br/>[E: Shekelle]<br/>VanBruggen MC, 1997</p> |
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>Un estudio transversal analítico documentó que la presencia de anticuerpos anti-DNA de doble cadena y anticuerpos contra heparán sulfato correlacionan con enfermedad renal. Los anticuerpos contra heparán sulfato correlacionan significativamente con actividad de la nefritis lúpica.</p>  | <p style="text-align: center;">III<br/>[E: Shekelle]<br/>Ravirajan CT, 2001</p> |

|   |   |   |
|---|---|---|
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>En pacientes con diagnóstico establecido de LES, existe evidencia consistente de que la presencia de anticuerpos anti-DNA de doble cadena (OR 3.14 IC 95% 1.50 a 6.57, <math>p &lt; 0.0001</math>) y la de anti-RNP (OR 4.24 IC 95% 1.98 a 9.07, <math>p &lt; 0.0001</math>) constituyen factores de riesgo para el desarrollo de nefritis lúpica.</p> | <p style="text-align: center;">IIb<br/>[E: Shekelle]<br/>Bastian HM, 2002</p>                         |
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>En un estudio de casos y controles se observó que la presencia de anticuerpos anti-Smith (anti-Sm) (OR 4.93 IC 1.52-16.24, <math>p = 0.001</math>) y anti-DNA de doble cadena (OR 3.77 IC 1.25-11.68, <math>p = 0.007</math>) confieren riesgo para el desarrollo de nefritis lúpica.</p>  | <p style="text-align: center;">III<br/>[E: Shekelle]<br/>Ferro R, 2006</p>                            |
| <p style="text-align: center;"><b>R</b></p> | <p>Los pacientes con LES que presentan anticuerpos anti-DNA de doble cadena y anti-Smith están en riesgo de presentar nefritis lúpica, por lo que en este grupo de pacientes se recomienda tener un seguimiento estrecho de la función renal.</p>   | <p style="text-align: center;">C<br/>[E: Shekelle]<br/>Ferro R, 2006</p>                              |
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>Existe evidencia de que los pacientes con nefritis lúpica tienen una frecuencia elevada (44 al 56%) de anticuerpos antifosfolípidos. Estos anticuerpos se han asociado con incremento en la mortalidad de los pacientes, ya que afectan la circulación micro y macrovascular del riñón.</p>  | <p style="text-align: center;">IIb<br/>[E: Shekelle]<br/>Font J, 2001</p>                             |
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>Los anticuerpos antifosfolípido afectan de forma adversa el desenlace de la función renal debido a un incremento en el riesgo de trombosis renal.</p>  | <p style="text-align: center;">III/IV<br/>[E: Shekelle]<br/>Moroni G, 2004<br/>Ponticelli C, 2005</p> |
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>Recientemente se han descrito biomarcadores sensibles de actividad de la nefritis lúpica, tal es el caso de la proteína 1 urinaria atrayente de monocitos (uMCP-1).</p>  | <p style="text-align: center;">III/IV<br/>[E: Shekelle]<br/>Chan RW-Y, 2004<br/>Rovin BH, 2007</p>    |

|   |  |  |
|---|--|--|
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>Con base en un análisis estadístico para evaluar predictores de exacerbación renal en pacientes que respondieron a tratamiento con ciclofosfamida, se observó que un índice de cronicidad alto (Hazard ratio [HR] 1.22 [1.03 a 1.46], p=0.03, anticuerpos anti-DNA de doble cadena positivos en forma persistente (HR 2.94 [1.08 a 8.01, p=0.04) y la falta de administración de azatioprina como terapia de mantenimiento (HR 3.56 [1.38 a 9.19], p=0.009) son predictores independientes de exacerbación / actividad renal.</p>   | <p style="text-align: center;">IIb<br/>[E: Shekelle]<br/>Mok CC, 2004</p>  |
| <p style="text-align: center;"><b>R</b></p> | <p>Se recomienda evaluar dentro de los factores pronósticos adversos de nefritis lúpica los siguientes datos: histología renal (glomerulonefritis proliferativa difusa, lesiones glomerulares y túbulo intersticiales activas así como lesión parenquimatosa crónica), características clínicas y bioquímicas (creatinina elevada, proteinuria e hipertensión arterial), curso de la enfermedad (pobre respuesta a tratamiento inicial y frecuencia de exacerbaciones) entre otros como el género masculino, étnia afro-americana, tabaquismo y retraso entre la presentación de la enfermedad renal y la realización de la biopsia.</p> | <p style="text-align: center;">C/D<br/>[E: Shekelle]<br/>Austin HA, 1994<br/>Austin HA 1995<br/>Moroni G, 1996<br/>Fiehn C, 2006<br/>Chan TM, 2005</p> |





### 4.3 Clasificación de la nefropatía lúpica y Diagnóstico Histopatológico

#### 4.3.1 Utilidad clínica e Interpretación de la Biopsia Renal

| Evidencia / Recomendación                   |  | Nivel / Grado   |
|---|--|---|
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>En pacientes con sospecha de nefritis lúpica, la biopsia renal es útil para: confirmar el diagnóstico, evaluar la actividad y cronicidad de la enfermedad, determinar el pronóstico (riesgo de desarrollar enfermedad renal progresiva) y elegir el tratamiento inmunosupresor más apropiado.</p> | <p style="text-align: center;">IV<br/>[E: Shekelle]<br/>Grande JP, 1998</p> |

|   |  |  |
|---|--|--|
| <p style="text-align: center;"><b>R</b></p> | <p>Debe realizarse biopsia renal en todos los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) que presenten hematuria glomerular, proteinuria &gt;0.5 gramo/día, deterioro de la función renal, síndrome nefrótico y/o nefrítico, o sedimento urinario activo. Los hallazgos de la biopsia renal permitirán establecer o clasificar la gravedad de la nefritis lúpica, determinar el pronóstico renal a corto y largo plazo; y apoyar en la toma de decisión de inicio de tratamiento citotóxico y/o su modificación (cuadro V).</p> | <p style="text-align: center;">D<br/>[E: Shekelle]<br/>Grande JP, 1998</p> |
| <p style="text-align: center;"><b>R</b></p> | <p>Se recomienda considerar la realización de biopsia renal en pacientes con LES que presentan hematuria microscópica y proteinuria persistente.</p>   | <p style="text-align: center;">D<br/>[E: Shekelle]<br/>Tumlin JA, 2008</p> |
| <p style="text-align: center;"><b>R</b></p> | <p>Antes de realizar una biopsia renal, se recomienda evaluar por ultrasonografía la morfología y el tamaño del riñón. Un tamaño estimado menor de tres cuartos del tamaño normal esperado constituye una contraindicación relativa para realizar la biopsia.</p>  | <p style="text-align: center;">D<br/>[E: Shekelle]<br/>Grande JP, 1998</p> |
| <p style="text-align: center;"><b>R</b></p> | <p>Previo a la realización de una biopsia renal se debe investigar la presencia de infección activa del sistema urinario así como la presencia de diátesis hemorrágica (alteraciones en los tiempos de coagulación y cuenta plaquetaria).</p>  | <p style="text-align: center;">D<br/>[E: Shekelle]<br/>Grande JP, 1998</p> |
| <p style="text-align: center;"><b>R</b></p> | <p>Se debe evitar el consumo de ácido acetil salicílico, otros antiinflamatorios no esteroideos, así como anticoagulantes orales al menos una semana antes de realizar la biopsia renal. Es prioritario un control y vigilancia estricta de la presión arterial.</p>   | <p style="text-align: center;">D<br/>[E: Shekelle]<br/>Bihl GR, 2006</p>   |




|   |  |  |
|---|--|--|
|    | <p>Es importante enfatizar que una biopsia renal proporciona información de lesiones renales agudas y crónicas en un momento en el tiempo, existiendo la posibilidad de transformación de una lesión a otra de forma espontánea o como resultado del tratamiento.</p>  | <p>D<br/>[E: Shekelle]<br/>Grande JP, 1998</p> |
|    | <p>Los factores de riesgo más claramente asociados con la presencia de sangrado post-biopsia son: hipertensión arterial (presión arterial diastólica &gt;90 mmHg), situación clínica muy frecuente en nefrópatas, y los trastornos de la coagulación.</p>  | <p>D<br/>[E: Shekelle]<br/>Bihl GR, 2006</p>   |
|   | <p>El objetivo del control post-biopsia es evitar la aparición de complicaciones mayores y, en el caso de que se produzcan, se debe identificar y tratarlas de inmediato. Se sugiere ingreso hospitalario de 12 a 24 horas, (el 90% de las complicaciones mayores aparecen durante las primeras 12 horas). Durante la estancia se debe mantener reposo en cama, control de signos vitales cada hora las primeras 4 y cada 6 hasta las 24 horas, ayuno de 6 horas, vigilar urésis para valorar hematuria, control del hematocrito a las 6 y a las 24 horas.</p> | <p>✓<br/>Buena Práctica</p>                    |
|  | <p>Las contraindicaciones para realizar biopsia renal son:<br/><b>Absolutas</b><br/>.-Diátesis hemorrágica<br/>.-Hipertensión grave no controlable<br/><b>Relativas</b><br/>-Riñón único<br/>-Paciente no colaborador<br/>- Enfermedad renal avanzada con riñón pequeño u obstruido de forma bilateral<br/>-Obesidad mórbida.</p>  | <p>D<br/>[E: Shekelle]<br/>Bihl GR, 2006</p>   |

|   |  |   |
|---|--|---|
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>Es importante precisar que la distribución de las lesiones glomerulares en la nefritis lúpica es difusa, por lo que se recomienda considerar como biopsia adecuada para interpretación aquella que tiene al menos 10 glomérulos.</p>  | <p style="text-align: center;">III/IV<br/>[E: Shekelle]<br/>Hiramatsu N, 2008<br/>Grande JP, 1998</p> |
| <p style="text-align: center;"><b>R</b></p> | <p>La técnica de elección para obtener muestras histológicas renales es la biopsia percutánea con guía ecográfica en tiempo real con sistema de punción automático. Mediante esta técnica se obtiene material suficiente (entre 10 y 20 glomérulos) en más del 95% de los enfermos con la aparición de complicaciones amenazantes para la vida en menos del 0,1 % de las biopsias.</p> | <p style="text-align: center;">D<br/>[E: Shekelle]<br/>Whittier WL, 2004</p>                          |
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>El índice de actividad (traduce inflamación aguda susceptible de ser modificada con el tratamiento) y el índice de cronicidad (traduce cicatrización y daño irreversible) son factores pronóstico de la función renal.</p>  | <p style="text-align: center;">III<br/>[E: Shekelle]<br/>Austin HA, 1983</p>                          |
| <p style="text-align: center;"><b>R</b></p> | <p>La realización de biopsia renal permite tener una mejor evaluación del estado renal, determinar la clase de nefritis lúpica y determinar el índice de cronicidad y actividad.</p>   | <p style="text-align: center;">C<br/>[E: Shekelle]<br/>Nezhad S, 2008</p>                             |
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>La adecuada interpretación y clasificación histopatológica requiere de un tejido preservado de forma óptima, procesado con habilidad técnica, con cortes a 3 micras y seccionado en múltiples niveles. Se requiere el empleo de tinciones especiales que permitan una evaluación completa del número de glomérulos, celularidad y alteraciones de la pared capilar.</p>             | <p style="text-align: center;">IV<br/>[E: Shekelle]<br/>Weening JJ, 2004</p>                          |


|   |  |   |
|---|--|---|
| <p style="text-align: center;"><b>R</b></p> | <p>La biopsia renal de pacientes con sospecha de nefritis lúpica debe ser evaluada con microscopia de luz, inmunofluorescencia y microscopía electrónica.</p>  | <p style="text-align: center;">D<br/>[E: Shekelle]<br/>Grande JP, 1998</p>  |
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>La tinción de hematoxilina y eosina es la mejor técnica para identificar células inflamatorias dentro del glomérulo y dentro del intersticio.</p>   | <p style="text-align: center;">IV<br/>[E: Shekelle]<br/>Grande JP, 1998</p> |
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>La tinción de tricrómico de Masson es útil para delinear la extensión de fibrosis intersticial, glomeruloesclerosis, esclerosis vascular, trombo y depósitos inmunes entre las asas capilares de la membrana basal.</p> | <p style="text-align: center;">IV<br/>[E: Shekelle]<br/>Grande JP, 1998</p> |
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>La tinción de PAS (oxidación del ácido periódico de Schiff) es útil para evaluar el engrosamiento de la membrana basal y el depósito de matriz extracelular asociada con lesiones esclerosantes o proliferativas.</p>   | <p style="text-align: center;">IV<br/>[E: Shekelle]<br/>Grande JP, 1998</p> |
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>La tinción de Metenamina de plata es particularmente útil en la identificación de disrupciones de la membrana basal, reduplicaciones, engrosamiento o formación de espigas alrededor de los depósitos inmunes.</p>      | <p style="text-align: center;">IV<br/>[E: Shekelle]<br/>Grande JP, 1998</p> |
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>El estudio de inmunofluorescencia determina el tipo y el patrón de depósito de complejos inmunes en la nefritis lúpica.</p>   | <p style="text-align: center;">IV<br/>[E: Shekelle]<br/>Grande JP, 1998</p> |
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>En pacientes con manifestaciones clínicas no sugestivas de nefritis lúpica, el hallazgo de depósitos de C1q dentro del un glomérulo no escleroso es sugestivo de nefritis lúpica.</p>                                   | <p style="text-align: center;">IV<br/>[E: Shekelle]<br/>Grande JP, 1998</p> |

|   |   |  |
|---|---|--|
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>La clasificación de la nefritis lúpica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es un sistema práctico y ampliamente aceptado para categorizar la clase de las lesiones histopatológicas. Su interpretación se basa en los hallazgos histológicos presentes en el glomérulo y en el intersticio y emplea información derivada de microscopía de luz, inmunofluorescencia y electrónica.</p>  | <p style="text-align: center;">IV<br/>[E: Shekelle]<br/>Grande JP, 1998</p>                          |
| <p style="text-align: center;"><b>R</b></p> | <p>El uso de un sistema de clasificación es de máxima importancia para definir el pronóstico e incluso la intensidad y la duración de la terapia necesaria para prevenir y retrasar la evolución a insuficiencia renal terminal</p>   | <p style="text-align: center;">D<br/>[E: Shekelle]<br/>Weening JJ, 2004</p>                          |
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>El sistema de clasificación de la Sociedad Internacional de Nefrología/Sociedad de Patología Renal (ISP/RPS) 2003, utiliza terminología diagnóstica más clara, por lo que permite una mayor consistencia y reproducibilidad en las interpretaciones de los patólogos. Tiene una estructura básica similar la Clasificación de la OMS, con una importante modificación de la Clase IV de la OMS, al subdividirla en glomerulonefritis difusa predominantemente segmentaria (Clase IV-S) y glomerulonefritis difusa predominantemente global (Clase IV-G) (cuadro IV).</p> | <p style="text-align: center;">III/IV<br/>[E: Shekelle]<br/>Schwartz M, 2008<br/>Seshan SV, 2009</p> |
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>Una limitación del Sistema de Clasificación de la ISP/RPS 2003, es que minimiza las diferencias patológicas y desenlaces entre las Clases IV-S y IV-G, lo cual tiene una importante repercusión en el tratamiento y pronóstico del paciente</p>  | <p style="text-align: center;">III<br/>[E: Shekelle]<br/>Schwartz M, 2008</p>                        |
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>Existe una subclasificación que proporciona un análisis semicuantitativo de lesión renal aguda y crónica (escala de 0 a 3 cruces). Los marcadores de lesión aguda (índice de</p>   | <p style="text-align: center;">D<br/>[E: Shekelle]<br/>Grande JP, 1998</p>                           |






|  |   |  |
|--|---|--|
|  | <p>actividad, tienen una calificación máxima de 24 puntos) incluyen: proliferación intracapilar, medias lunas epiteliales, infiltración polimorfonuclear glomerular, asas de alambre, trombos intracapilares, necrosis fibrinoide y cariorrexis, cuerpos hematoxílinicos, vasculitis e inflamación intersticial difusa. Mientras que los cambios crónicos (índice de cronicidad, tienen una calificación máxima de 12 puntos) incluyen: esclerosis glomerular, hialinosis glomerular segmentaria, fibrosis intersticial, atrofia tubular y hialinosis arteriolar.</p> |  |
|  | <p>Con relación a la elaboración de ensayos clínicos en pacientes con nefritis lúpica proliferativa, el Colegio Americano de Reumatología, sugiere que las biopsias renales se interpreten con el Sistema de Clasificación ISP/RPS 2003, se determine el índice de actividad y cronicidad e incluso que la biopsia sea evaluada por 2 anatomopatologos cegados a las condiciones clínicas de los casos.</p>   | <p>D<br/>[E: Shekelle]<br/>Renal Disease Subcommittee of the American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria, 2006</p> |

## 4.4 Tratamiento

### 4.4.1 Tratamiento Farmacológico

| Evidencia / Recomendación   |   | Nivel / Grado                                  |
|---|---|--|
|  | <p>Los objetivos del cuidado y atención del paciente con nefritis lúpica incluyen: lograr remisión completa de la enfermedad, mantener la función renal, reducir la incidencia de exacerbaciones de la enfermedad, controlar proteinuria y factores de riesgo cardiovascular, evaluar y maximizar la adherencia terapéutica, realizar farmacovigilancia de los medicamentos administrados y evaluar el riesgo de infecciones (algoritmo 1).</p> | <p>IV<br/>[E: Shekelle]<br/>Masood S, 2009</p> |

|   |   |  |
|---|---|--|
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>Un ensayo clínico aleatorio para evaluar la eficacia de remisión renal en 83 pacientes con nefritis lúpica y con seguimiento promedio de 5 años, permitió demostrar que el tratamiento mensual combinado de metilprednisolona + ciclofosfamida (83%) es superior a la administración de ciclofosfamida sola (62%) y metilprednisolona sola (29%), <math>p &lt; 0.001</math>.</p>   | <p style="text-align: center;">Ib<br/>[E: Shekelle]<br/>Gourley MF, 1996</p> |
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>Con base en análisis de tablas de sobrevida de este ensayo clínico, existe evidencia de que la probabilidad de remisión durante el período de estudio fue mayor en el grupo que recibió tratamiento combinado en comparación con el grupo que recibió solo administración mensual de bolos de metilprednisolona (<math>P = 0.028</math>).</p>  | <p style="text-align: center;">Ib<br/>[E: Shekelle]<br/>Gourley MF, 1996</p> |
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>La administración mensual de bolos de metilprednisolona es menos efectiva para lograr remisión renal en comparación a la administración mensual de bolos de ciclofosfamida sola. Sin embargo, la mayor eficacia se logra con la administración combinada de metilprednisolona + ciclofosfamida.</p>  | <p style="text-align: center;">Ib<br/>[E: Shekelle]<br/>Gourley MF, 1996</p> |
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>La proporción de pacientes que tienen recaída después de alcanzar la remisión y mantenerla por un año, es mayor en el grupo de pacientes que reciben bolos de metilprednisolona en monoterapia (4 de 11[36%]), en comparación al grupo que recibe bolos de ciclofosfamida en monoterapia (1 de 14 [7%]), mientras que en el grupo que recibe el tratamiento combinado la proporción es de 0% , <math>p=0.016</math>. Es importante considerar limitaciones del estudio, con relación a tamaño de muestra, sesgos de selección, control de variables potencialmente confusoras y el hecho de no alcanzar significancia estadística.</p> | <p style="text-align: center;">Ib<br/>[E: Shekelle]<br/>Gourley MF, 1996</p> |




|   |  |   |
|---|--|---|
|    | <p>Existe evidencia consistente de que la administración combinada de bolos de metilprednisolona + ciclofosfamida versus bolos de ciclofosfamida o metilprednisolona solos, mejora el desenlace renal en pacientes con nefritis lúpica, observándose una menor falla al tratamiento (<math>p=0.002</math>) y no confiere riesgo adicional de eventos adversos.</p>   | <p>Ib<br/>[E: Shekelle]<br/>Illei, GG, 2001</p>       |
|    | <p>La administración de ciclofosfamida se asocia con incremento de infecciones graves, herpes zoster, falla ovárica y toxicidad hematológica (leucopenia, anemia y aplasia de médula ósea).</p>  | <p>Ib<br/>[Shekelle, 1999]<br/>Illei, GG, 2001</p>    |
|    | <p>Se recomienda la administración combinada de bolos mensuales de metilprednisolona (dosis de <math>1 \text{ gr/m}^2</math>) + bolos de ciclofosfamida (dosis de <math>1 \text{ gramo/m}^2</math> de superficie corporal total) para lograr remisión renal y reducir la probabilidad de recaída en pacientes con nefritis lúpica.</p>   | <p>A<br/>[E: Shekelle]<br/>Gourley MF, 1996</p>       |
|  | <p>La administración de esteroides en combinación con ciclofosfamida en pacientes con nefritis lúpica proliferativa ha demostrado ser efectiva contra la progresión a enfermedad renal terminal.</p>   | <p>A<br/>[E: Shekelle]<br/>Bertsias GK, 2008</p>      |
|  | <p>Un ensayo clínico controlado aleatorio no cegado de 87 pacientes con nefritis lúpica proliferativa y seguimiento promedio de 5.7 años, evaluó la eficacia de la administración intravenosa de bolos de ciclofosfamida + prednisona oral versus bolos de metilprednisolona + azatioprina. Sus hallazgos principales señalan que no se encontró diferencia estadísticamente significativa (RR 4.1, IC 95% 0.8-20.4) entre los grupos, con relación a la incidencia acumulada de remisión renal completa o parcial, sugiriendo que la eficacia en inducción de la remisión es comparable, no obstante se observó un mayor número de recaídas y procesos infecciosos en el grupo con azatioprina.</p> | <p>Ib<br/>[E: Shekelle]<br/>Grootscholten C, 2006</p> |

|   |  |   |
|---|--|---|
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>El estudio de Grootsholten C y cols, tiene importantes limitaciones con relación a la interpretación de sus resultados, entre ellos destacan: sesgos de referencia, pobre poder del estudio, seguimiento a corto plazo, pobre tamaño de muestra y sesgos de selección.</p>  | <p style="text-align: center;">Ib<br/>[E: Shekelle]<br/>Grootsholten C, 2006</p>  |
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>Una serie de ensayos clínicos controlados permiten concluir que la ciclofosfamida es una intervención terapéutica de elección para lograr remisión de la nefritis lúpica e incluso superior a la administración de azatioprina y esteroides.</p>  | <p style="text-align: center;">Ib<br/>[E: Shekelle]<br/>Austin HA, 1986<br/>Boumpas DT, 1992<br/>Gourley MF, 1996<br/>Illei, GG, 2001</p> |
| <p style="text-align: center;"><b>R</b></p> | <p>Diversos ensayos clínicos aleatorizados y controlados demostraron que la ciclofosfamida, administrada tanto vía oral como en bolos intravenosos, es una intervención efectiva en el tratamiento de la nefritis lúpica grave. Las pautas de tratamiento que incluyen ciclofosfamida preservan mejor la función renal y disminuyen más la probabilidad de progresión renal que la monoterapia con glucocorticoides, aunque no aumentan la supervivencia general de los pacientes.</p>   | <p style="text-align: center;">A<br/>[E: Shekelle]<br/>Austin HA, 1986<br/>Boumpas DT, 1992<br/>Gourley MF, 1996<br/>Illei, GG, 2001</p>  |
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>Con relación a la eficacia y seguridad de la administración intermitente de bolos de ciclofosfamida más metilprednisolona versus ciclofosfamida oral / metilprednisolona de forma continua, un ensayo clínico controlado aleatorio abierto y multicéntrico con seguimiento superior a 3 años, concluye que no existe diferencia estadísticamente significativa en la eficacia y seguridad entre ambos tratamientos. Es importante señalar que este estudio tuvo una importante limitación metodológica, al no tener un poder estadístico suficiente para establecer diferencias con relación a eficacia .</p> | <p style="text-align: center;">Ib<br/>[E: Shekelle]<br/>Yee CS, 2003</p>  |



|   |   |   |
|---|---|---|
| <p style="text-align: center;"><b>R</b></p> | <p>La administración intravenosa de bolos de ciclofosfamida se asocia a menor incidencia de amenorrea, de cistitis hemorrágica y de tumores en comparación con la administración vía oral.</p>  | <p style="text-align: center;">A<br/>[E: Shekelle]<br/>Austin HA, 1986</p>        |
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>Un ensayo clínico controlado aleatorizado demostró mediante el análisis de biopsia renal que la administración de bolos de ciclofosfamida durante 2 años retrasa la progresión de lesiones crónicas de forma más efectiva que la administración de azatioprina + bolos de metilprednisolona (<math>p=0.05</math>).</p>   | <p style="text-align: center;">Ib<br/>[E: Shekelle]<br/>Grootscholten C, 2007</p> |
| <p style="text-align: center;"><b>R</b></p> | <p>Algunos autores sugieren elegir la administración intermitente de ciclofosfamida debido a que ha demostrado ser mejor tolerada y se asocia a menores efectos adversos graves.</p>  | <p style="text-align: center;">A<br/>[E: Shekelle]<br/>Yee CS, 2003</p>           |
| <p style="text-align: center;"><b>R</b></p> | <p>La administración de azatioprina + metilprednisolona puede considerarse como opción terapéutica de inducción de remisión únicamente en pacientes que tienen interés manifiesto de embarazo, con alto riesgo de falla ovárica prematura y que aceptan el riesgo en incremento de exacerbaciones de enfermedad y evolución a cronicidad.</p>   | <p style="text-align: center;">A<br/>[E: Shekelle]<br/>Grootscholten C, 2007</p>  |
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>Un ensayo clínico controlado aleatorio y multicéntrico realizado en países europeos comparo la eficacia y efectividad de la administración de dosis altas de ciclofosfamida (dosis acumulada de 8 gramos) versus dosis bajas de ciclofosfamida (dosis acumulada de 3 gramos) en 90 pacientes con nefritis lúpica proliferativa durante un seguimiento promedio de 41 meses. Los hallazgos principales no mostraron diferencias entre los grupos con relación a remisión renal, exacerbación, índice de actividad de la enfermedad, niveles séricos de creatinina, albúmina, C3 y proteinuria en orina de 24 horas.</p> | <p style="text-align: center;">Ib<br/>[E: Shekelle]<br/>Houssiau FA, 2002</p>     |

|   |   |   |
|---|---|---|
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>El estudio Euro-Lupus Nephritis Trial, evaluó la respuesta al tratamiento de la nefritis proliferativa al comparar dosis altas de ciclofosfamida intravenosa (1 gramo/m<sup>2</sup>, mensual por 6 meses y posteriormente cada 3 meses) versus dosis bajas de ciclofosfamida intravenosa (dosis fija de 500 mg, cada 15 días por tres meses) “régimen Euro-Lupus” .En ambos brazos se administró azatioprina (2 mg/kg/día) 2 semanas después de la última administración de ciclofosfamida. Con base en un seguimiento de 10 años se concluyó que no existe diferencia en la eficacia entre ambos grupos, específicamente en la proporción de muerte, elevación sostenida de creatinina sérica y el desarrollo de enfermedad renal Terminal.</p> | <p style="text-align: center;">Ib<br/>[E: Shekelle]<br/>Houssiau FA, 2009</p> |
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>La administración de dosis bajas de ciclofosfamida intravenosa se asocia con una excelente tolerancia, reducción en el tiempo de infusión del fármaco, reduce la necesidad de emplear antieméticos e hidratación forzada, reduce la dosis acumulada, la frecuencia de efectos secundarios y probablemente el costo de atención.</p>  | <p style="text-align: center;">Ib<br/>[E: Shekelle]<br/>Houssiau FA, 2002</p> |
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>Otro ensayo clínico controlado aleatorizado en población egipcia muestra hallazgos consistentes con relación a que la administración de dosis bajas de ciclofosfamida intravenosa seguido de azatioprina comparado con dosis altas de ciclofosfamida seguido de azatioprina tienen resultados similares para alcanzar e inducir remisión en pacientes con nefritis lúpica proliferativa.</p>   | <p style="text-align: center;">Ib<br/>[E: Shekelle]<br/>Sabry A, 2009</p>     |
| <p style="text-align: center;"><b>R</b></p> | <p>Con base en los hallazgos descritos con la administración del “régimen Euro-Lupus” se sugiere la administración de dosis bajas de ciclofosfamida seguido de azatioprina en el tratamiento de pacientes con nefritis lúpica proliferativa.</p>  | <p style="text-align: center;">A<br/>[E: Shekelle]<br/>Houssiau FA, 2009</p>  |

|   |   |   |
|---|---|---|
|    | <p>Es importante considerar algunas limitaciones en la extrapolación (validez externa) de los resultados obtenidos de la administración del “régimen Euro-Lupus”, tales como: etnia de la población de estudio, tamaño de la muestra, grado de severidad y actividad de la afección renal al momento de ingresar al estudio, presencia y/o control de factores de mal pronóstico de desenlace renal asociados, como hipertensión arterial e incluso el grado de adherencia terapéutica de los pacientes.</p>  | <p style="text-align: center;">✓<br/>Buena Práctica</p>                   |
|  | <p>Un meta análisis de 5 ensayos clínicos controlados, realizados entre el año 2000-2005, sobre el uso de micofenolato de mofetilo en 307 pacientes con nefritis lúpica demostró una mayor eficacia para inducir remisión completa de nefritis lúpica en comparación con la administración de bolos de ciclofosfamida RR 0.66, p=0.04. También se observó reducción del riesgo de infección RR 0.65 IC 95% 0.51 a 0.82, p&lt;0.001. Por otra parte, la comparación de micofenolato de mofetilo con azatioprina como tratamiento de mantenimiento no demostró disminución en la incidencia de muerte, enfermedad renal terminal y riesgo de recaída. No se observaron diferencias significativas con relación al riesgo de amenorrea y herpes zoster entre micofenolato de mofetilo y azatioprina.</p> | <p style="text-align: center;">la<br/>[E: Shekelle]<br/>Zhu B, 2007</p>   |
|  | <p>Una revisión sistemática y metaanálisis de 4 ensayos clínicos controlados (inclusión de 268 pacientes con nefritis lúpica) evaluó el riesgo de falla de remisión renal en pacientes con nefritis lúpica que fueron tratados con micofenolato de mofetilo comparado con ciclofosfamida. Se observó que los pacientes que reciben</p>  | <p style="text-align: center;">la<br/>[E: Shekelle]<br/>Walsh M, 2007</p> |

|   |  |   |
|---|--|---|
|   | <p>micofenolato tienen un riesgo menor de falla en el tratamiento de inducción de la remisión RR .70 IC 95% 0.54 a 0.90, p=0.004. Por otra parte, no se observó una reducción significativa en el riesgo de muerte y enfermedad renal terminal entre micofenolato de mofetilo y ciclofosfamida RR 0.35 IC95% 0.10-1.22, p=0.10.</p>  |   |
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>Las revisiones sistemáticas y metaanálisis presentan limitaciones en la interpretación de sus resultados, destacando por su importancia: diferencia en la dosis y vía de administración de los fármacos, étnia, raza, sexo, así como limitaciones metodológicas relacionadas con sesgos de selección, cegamiento, tiempo de seguimiento y tamaño de la muestra de las poblaciones en estudio, por lo que su extrapolación debe ser considerada con cautela.</p>   | <p style="text-align: center;">la<br/>[E: Shekelle]<br/>Zhu B, 2007<br/>Walsh M, 2007</p> |
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>Una revisión sistemática y metaanálisis de 5 ensayos clínicos controlados y 18 estudios de cohorte sobre la eficacia y seguridad de micofenolato de mofetilo en pacientes con nefritis lúpica, muestra que la administración de micofenolato de mofetilo (1 a 3 gramos/día) comparado con ciclofosfamida + esteroide, produce una remisión renal completa y parcial significativamente mayor, con un número necesario a tratar de 8 (IC 95% 4.3 a 60) para inducir una respuesta completa o parcial adicional. La frecuencia de muerte fue menor en el grupo de mofetilo (0.7%, 1 muerte en 152 pacientes) versus ciclofosfamida (7.8%, 12 muertes en 154 pacientes) con un número necesario a tratar para prevenir una muerte de 14 (IC 95% 8 a 48).</p> | <p style="text-align: center;">la<br/>[E: Shekelle]<br/>Moore RA, 2006</p>                |

|   |   |   |
|---|---|---|
| <p style="text-align: center;"><b>R</b></p> | <p>El tratamiento con micofenolato mofetilo consigue una mayor proporción de remisiones (completas y parciales), menor mortalidad, hospitalizaciones y menores efectos secundarios graves. Sin embargo, tiene limitaciones metodológicas principalmente debido a sesgos de selección y sesgos de clasificación.</p>   | <p style="text-align: center;"><b>B</b><br/>[E: Shekelle]<br/>Moore RA, 2006</p>  |
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>Recientemente un ensayo clínico aleatorizado multinacional, en el que se incluyeron 370 pacientes con nefritis lúpica Clase III, IV y V, evaluó la eficacia y seguridad de micofenolato de mofetilo versus ciclofosfamida intravenosa para lograr inducción de la remisión. Sus hallazgos principales muestran que la administración de micofenolato de mofetilo no muestra superioridad sobre ciclofosfamida intravenosa para estabilizar o mejorar la creatinina sérica RR 1.1 IC 95% 0.8 a 1.8, p=0.58, mientras que la remisión completa fue similar entre ambos grupos e incluso no se encontró diferencia entre la frecuencia de eventos adversos o infecciones.</p> | <p style="text-align: center;"><b>Ib</b><br/>[E: Shekelle]<br/>Appel GB, 2009</p> |
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>Un estudio prospectivo multicéntrico en 213 pacientes con nefritis lúpica activa demuestra de forma consistente que la administración de ácido micofenólico durante 24 semanas permite una remisión de hasta el 82.6% (remisión completa, 34.3%; remisión parcial, 48.4%).</p>   | <p style="text-align: center;"><b>IIb</b><br/>[E: Shekelle]<br/>Lu F, 2008</p>    |
| <p style="text-align: center;"><b>R</b></p> | <p>La administración de micofenolato de mofetilo puede ser considerado como una alternativa de tratamiento para inducción de la remisión en pacientes con nefritis lúpica sin disfunción renal grave en una dosis de 1 a 3 gramos/día.</p>  | <p style="text-align: center;"><b>A</b><br/>[E: Shekelle]<br/>Walsh M, 2007</p>   |






|   |  |   |
|---|--|---|
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>El ácido micofenólico constituye una intervención terapéutica eficaz y segura en el tratamiento de pacientes con glomerulonefritis lúpica proliferativa que no responden o no toleran efectos de toxicidad asociados a ciclofosfamida (tratamiento convencional). Se observó remisión completa en 10/18 pacientes incluidos en el estudio, con disminución de proteinuria significativa a los 12 meses (<math>p = 0.004</math>) y sedimento urinario normal a los 12 meses (<math>p = 0.002</math>). No se encontró respuesta renal en los pacientes con glomerulonefritis lúpica membranosa.</p> | <p style="text-align: center;">III<br/>[E: Shekelle]<br/>Kapitsinou PP, 2004</p>            |
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>Un estudio observacional prospectivo multicéntrico, documentó que la administración de ácido micofenólico durante 12 meses en pacientes que presentaron fracaso, intolerancia o recidiva posterior a la administración de ciclofosfamida + esteroide, es una alternativa al tratamiento de la nefritis lúpica que preserva la función renal, logra una alta tasa de remisión con buena tolerancia por parte del paciente y permite reducir significativamente la dosis de esteroide asociada (<math>p &lt; 0.01</math>).</p>  | <p style="text-align: center;">IIb<br/>[E: Shekelle]<br/>Suría S, 2007</p>                  |
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>La administración de ácido micofenólico durante el tratamiento de inducción y mantenimiento del paciente con nefritis lúpica proliferativa ha demostrado una menor frecuencia de infecciones que requieran administración de antibiótico e infecciones que requieran hospitalización comparada con pacientes que reciben tratamiento combinado de ciclofosfamida + azatioprina (<math>p=0.013</math> y <math>0.014</math>, respectivamente).</p>  | <p style="text-align: center;">Ib<br/>[E: Shekelle]<br/>Chan TM, 2000<br/>Chan TM, 2005</p> |

|   |   |  |
|---|---|--|
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>Un ensayo clínico controlado aleatorizado demostró que la incidencia de infección en pacientes con nefritis lúpica tratados con ácido micofenólico fue de 1 en 234 paciente-mes mientras que en el grupo que recibió ciclofosfamida + azatioprina fue de 1 en 102.5 paciente / mes (RR, 2.281 IC 95% 0.960 a 5.432, p=0.062).</p>  | <p style="text-align: center;">Ib<br/>[E: Shekelle]<br/>Chan TM, 2005</p>                          |
| <p style="text-align: center;"><b>R</b></p> | <p>Es importante mantener estrecha vigilancia de efectos secundarios de micofenolato de mofetilo, los cuales son principalmente gastrointestinales, dentro de los que se incluyen: diarrea, náusea y vómito.</p>  | <p style="text-align: center;">A<br/>[E: Shekelle]<br/>Moore RA, 2006<br/>Ginzler EM, 2005</p>     |
| <p style="text-align: center;"><b>R</b></p> | <p>En el tratamiento de inducción y mantenimiento de la nefritis lúpica proliferativa, se puede recomendar la administración secuencial de inmunosupresores, específicamente la administración de ciclofosfamida mensual intravenosa (dosis de 0.5 a 1 gramo/m<sup>2</sup> de superficie corporal) durante un período de 6 meses, seguida de la administración de bolos de ciclofosfamida trimestral, micofenolato de mofetil (500 a 3,000 mg/día) o azatioprina (1 a 3 mg/kg/día). Esta opción terapéutica es considerada eficaz y segura durante un seguimiento de 3 años en comparación con la administración a largo plazo de bolos de ciclofosfamida</p> | <p style="text-align: center;">A<br/>[E: Shekelle]<br/>Contreras G, 2004<br/>Contreras G, 2005</p> |
| <p style="text-align: center;"><b>R</b></p> | <p>En pacientes con nefritis lúpica proliferativa, la terapia de mantenimiento con mofetil o azatioprina es más eficaz y segura que la administración de ciclofosfamida vía intravenosa. En un seguimiento a 72 meses la probabilidad de muerte o insuficiencia renal terminal fue menor en los grupos que recibieron mofetil o azatioprina versus ciclofosfamida (p=0.05 y p=0.009, respectivamente). La tasa de supervivencia libre de recaídas fue significativamente mayor en el grupo de que recibió mofetilo en comparación al</p>  | <p style="text-align: center;">A<br/>[E: Shekelle]<br/>Contreras G, 2005</p>                       |

|          |   |  |
|----------|---|--|
|          | grupo que recibió ciclofosfamida (p=0.02).  |  |
| <b>E</b> | Existe evidencia de que la administración de azatioprina como terapia de mantenimiento en pacientes que respondieron a ciclofosfamida se asocia con un 68% de reducción en reactivación renal nefrítica (p<0.001) a 60 meses después de la última dosis de ciclofosfamida.  | IIb<br>[E: Shekelle]<br>Mok CC, 2004         |
| <b>E</b> | Los resultados de un ensayo clínico controlado aleatorizado, en el que se incluyeron 87 pacientes, sugieren que la administración de 13 bolos de ciclofosfamida mensuales retrasa de forma más efectiva la progresión de lesiones crónicas en el tratamiento de pacientes con nefritis lúpica proliferativa en comparación con la administración de azatioprina + 9 bolos de metilprednisolona. | Ib<br>[E: Shekelle]<br>Grootscholten C, 2007 |
| <b>E</b> | Existe evidencia de que la recaída renal es significativamente mayor en el grupo de pacientes que recibe azatioprina + metilprednisolona en comparación con el grupo que recibe bolos de ciclofosfamida + prednisona oral (RR 4.9 IC95% 1.6 a 15, p=0.006).   | Ib<br>[E: Shekelle]<br>Grootscholten C, 2007 |
| <b>R</b> | El tratamiento con bolos de ciclofosfamida (administrada durante un período de 2 años) es más efectiva en retrasar el incremento y la progresión de lesiones crónicas en pacientes con nefritis lúpica proliferativa en comparación con la administración azatioprina + metilprednisolona.  | B<br>[E: Shekelle]<br>Grootscholten C, 2007  |
| <b>R</b> | La administración de azatioprina a dosis bajas como terapia de mantenimiento en pacientes con nefritis lúpica proliferativa reduce el riesgo de exacerbación renal. Sin embargo, se recomienda elegir de forma crítica en el tratamiento de mantenimiento, la opción que reduzca exacerbaciones, minimice el riesgo de recaída y preserve la función renal.                                     | B<br>[E: Shekelle]<br>Mok CC, 2004           |



|   |  |  |
|---|--|--|
| <p style="text-align: center;"><b>R</b></p> | <p>La azatioprina es un inmunosupresor relativamente seguro y ampliamente utilizado como ahorrador de esteroides. Tiene la ventaja de que puede ser utilizado durante la gestación.</p>  | <p style="text-align: center;">D<br/>[E: Shekelle]<br/>Silva F, 2008</p>   |
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>Un ensayo clínico aleatorizado evaluó la eficacia y seguridad de ciclosporina versus azatioprina como tratamiento de mantenimiento a 4 años para prevenir exacerbaciones en 69 pacientes con nefritis lúpica proliferativa difusa. Los hallazgos del estudio demuestran que la proteinuria disminuyó en el grupo con ciclosporina de <math>2.8 \pm 3.57</math> a <math>0.4 \pm 0.85</math> gramos/día (<math>p &lt; 0.0001</math>) y de <math>2.2 \pm 1.94</math> a <math>0.5 \pm 0.78</math> gramos/día (<math>p &lt; 0.0002</math>) en el grupo con azatioprina, de forma tal que ambos tratamientos tienen una eficacia similar en la prevención de exacerbaciones y son alternativas como terapia de mantenimiento.</p> | <p style="text-align: center;">Ib<br/>[E: Shekelle]<br/>Moroni G, 2006</p> |
| <p style="text-align: center;"><b>R</b></p> | <p>La administración de ciclosporina puede ser considerada como una opción en el tratamiento de mantenimiento de pacientes con nefritis lúpica, particularmente en pacientes con proteinuria grave. Es importante controlar y vigilar los efectos secundarios e interacciones de este fármaco, específicamente el riesgo de nefrotoxicidad, hipertensión arterial, empeoramiento transitorio de la función renal, hirsutismo, hiperplasia gingival, temblores y parestesias.</p>   | <p style="text-align: center;">A<br/>[E: Shekelle]<br/>Moroni G, 2006</p>  |
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>En un estudio abierto en el que se administró tacrolimus a 9 pacientes con nefritis lúpica proliferativa difusa, se observó a los 6 meses de tratamiento remisión completa en el 67% de los pacientes, con mejoría significativa en proteinuria, albúmina sérica y C3 en comparación con los valores basales a partir del segundo mes.</p>  | <p style="text-align: center;">IIa<br/>[E: Shekelle]<br/>Mok CC, 2005</p>  |

|   |  |   |
|---|--|---|
|    | <p>Se requiere la realización de ensayos clínicos bien desarrollados antes de recomendar el uso de tacrolimus en pacientes con nefritis lúpica.</p>  | <p style="text-align: center;">✓<br/>Buena Práctica</p>                     |
|    | <p>Un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico, con seguimiento a 6 meses, evaluó la eficacia y seguridad de leflunomide comparado con ciclofosfamida en el tratamiento de pacientes con nefritis lúpica proliferativa documentada por biopsia. Con base en los resultados se observó que ambos tratamientos proporcionan una eficacia similar del 73% con respecto a remisión.</p>                              | <p style="text-align: center;">IIb<br/>[E: Shekelle]<br/>Wang HY, 2008</p>  |
|   | <p>La administración de leflunomide (dosis inicial de 1 mg/kg/día por 3 días, seguido de 30 mg/día por 6 meses) en combinación con prednisona oral ha mostrado una reducción en lesiones proliferativas activas al término del tratamiento (disminución de índice de actividad de 8.9 a 2.2, IC 95% 5.1-8.3, p&lt;0.001).</p>  | <p style="text-align: center;">IIb<br/>[E: Shekelle]<br/>Wang HY, 2009</p>  |
|  | <p>La administración de combinada de leflunomide + prednisona durante 12 meses, ha mostrado lograr una reducción en el índice de actividad (<math>12.6 \pm 5.8</math> versus <math>4.8 \pm 2.1</math>, p&lt;0.001) pero no en el índice de cronicidad (<math>2.4 \pm 1.5</math> versus <math>2.6 \pm 1.8</math>, p&gt;0.05).</p>   | <p style="text-align: center;">IIb<br/>[E: Shekelle]<br/>Zhang FS, 2008</p> |
|  | <p>La selección de leflunomide como primera elección para el tratamiento de la nefritis lúpica requiere la realización de ensayos clínicos metodológicamente bien desarrollados, con suficiente tamaño de muestra y seguimiento superior a 2 años que permitan sustentar su empleo. Se debe tomar en cuenta que leflunomide esta asociado a lupus inducido por medicamentos y puede precipitar lupus cutáneo subagudo.</p> | <p style="text-align: center;">✓<br/>Buena Práctica</p>                     |






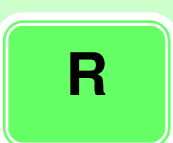

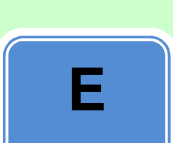
|   |  |   |
|---|--|---|
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>Un estudio prospectivo, con seguimiento promedio a 2 años evaluó la eficacia y seguridad de rituximab (anticuerpo monoclonal quimérico contra antígeno CD20 presente en la superficie de linfocitos B) en 11 pacientes con nefritis lúpica activa y refractaria, demostrando alcanzar remisión completa en 6 pacientes y parcial en 5 pacientes (tiempo promedio de 4 meses). El grado de proteinuria disminuyó de 4.6 gramos/24 horas al ingreso a 1.9 gramos/24 horas (p=0.3).</p>  | <p style="text-align: center;">IIb<br/>[E: Shekelle]<br/>Smith KGC, 2006</p>  |
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>En un estudio observacional prospectivo, se observó que hasta el 50% de los pacientes en quienes se administro rituximab, experimentaron recaída en un promedio de 12 meses después del tratamiento. Sin embargo, durante el segundo año de tratamiento con rituximab (dos dosis de 1 gramo, administrado con dos semanas de diferencia) se observó una respuesta más rápida que durante el primer tratamiento, en un promedio de 2 meses, p=0.001. La recaída al segundo tratamiento se observó en promedio a los 7.5 meses.</p> | <p style="text-align: center;">IIb<br/>[E: Shekelle]<br/>Smith KGC, 2006</p>  |
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>La administración de rituximab se asocia de forma común con reacciones leves y moderadas, mientras que la tasa de infecciones es baja.</p>  | <p style="text-align: center;">IIb<br/>[E: Shekelle]<br/>Smith KGC, 2006</p>  |
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>Un estudio observacional prospectivo, evaluó la eficacia de rituximab (4 infusiones semanales de 375 mg/m<sup>2</sup>) combinado con micofenolato de mofetil (2 gramos/día) para lograr remisión en 10 pacientes con nefritis lúpica proliferativa con recaída demostrado por biopsia. Se observó remisión parcial (&gt; 50% de mejoría en todos los parámetros renales anormales) en el 80% de los pacientes a los 3.5 meses, también se documentó asociado a la</p>   | <p style="text-align: center;">IIb<br/>[E: Shekelle]<br/>Boletis JN, 2009</p> |

|          |   |   |
|----------|---|---|
|          | remisión en 7 de 10 pacientes, incremento del nivel de complemento y reducción del título de anticuerpos anti-DNA de doble cadena.  |   |
| <b>E</b> | Un ensayo clínico abierto, evaluó los efectos clínicos e inmunológicos de la administración de rituximab en 22 pacientes con LES activo con afección renal (nefritis lúpica Clase III y IV) refractarios a tratamiento convencional. Se observó reducción en la actividad de la enfermedad en 90% de los pacientes ( $p < 0.05$ , Índice MEX-SLEDAI) reducción en proteinuria ( $p < 0.05$ ) a los 2 y 3 meses de empleo de rituximab. Sin embargo, no observaron efectos sobre los niveles de complemento y niveles de auto anticuerpos $p > 0.05$ .   | IIa<br>[E: Shekelle]<br>Vigna-Perez, 2006 |
| <b>E</b> | Un estudio retrospectivo evaluó la eficacia de rituximab para lograr remisión en 12 pacientes con glomerulonefritis refractaria (6 pacientes con recaída y en 2 pacientes como tratamiento de inducción de la remisión. La respuesta renal global se observó en el 60% de los pacientes, mientras que la respuesta es nula en pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresiva.   | III<br>[E: Shekelle]<br>Melander C, 2009  |
| <b>E</b> | La administración de rituximab en combinación con ciclofosfamida parece ser efectiva y segura en el tratamiento de pacientes con nefritis lúpica proliferativa (Clases III y IV) resistente a tratamiento convencional. A seis meses de seguimiento en 7 pacientes, se observó: reducción en el índice de actividad SLEDAI $p = 0.0022$ , disminución significativa en el título de anticuerpos anti-DNA de doble cadena $p = 0.035$ , reducción en los niveles de anticuerpos anti-C1q $p = 0.016$ , mejoría en los hallazgos post-biopsia con disminución del índice de actividad $p = 0.002$ . | IIa<br>[E: Shekelle]<br>Gunnarson I, 2007 |

|          |  |   |
|----------|--|---|
| <b>R</b> | La administración de rituximab (375 mg/m <sup>2</sup> semalmente por 4 semanas) puede ser considerada como una alternativa terapéutica en pacientes con nefritis lupica activa y refractaria a tratamiento convencional. | B<br>[E: Shekelle]<br>Vigna-Perez, 2006 |
|----------|--|---|

#### 4.4.2 Tratamiento Farmacológico Complementario







| Evidencia / Recomendación |   | Nivel / Grado   |
|---------------------------|---|---|
| <b>E</b>                  | En un estudio prospectivo con seguimiento de 10 años se documento que las principales causas de muerte en pacientes con nefritis lúpica incluyen complicaciones vasculares (principalmente cardio y cerebro vasculares).  | IIb<br>[E: Shekelle]<br>Font J, 2001                                    |
| <b>R</b>                  | En la evaluación del paciente con afección renal se recomienda investigar de forma intencionada la presencia de dislipidemia, hipertensión arterial sistémica (factores de riesgo tradicional de aterosclerosis y enfermedad arterial coronaria).   | B<br>[E: Shekelle]<br>Font J, 2001                                      |
| <b>✓/R</b>                | Debido al incremento en la incidencia de complicaciones vasculares en pacientes con nefritis lúpica, se debe modificar el estilo de vida, realizar ejercicio, mantener un peso ideal, evitar el tabaquismo, mantener una presión arterial < 125/75 mmHg, tratar la dislipidemia y procurar reducir el empleo crónico de esteroides. | ✓<br>Buena Práctica   |
| <b>E</b>                  | Existe una clara asociación entre reducción de la presión arterial y reducción del grado de albuminuria.  | 1++<br>Diagnosis and management of chronic kidney disease<br>SIGN, 2008 |
| <b>E</b>                  | Una presión arterial sistólica > 130 mmHg se asocia significativamente con progresión a enfermedad renal crónica en pacientes no diabéticos con proteinuria > 1 grado/día.  | 1++<br>Diagnosis and management of chronic kidney disease<br>SIGN, 2008 |

|   |   |  |
|---|---|--|
|    | <p>Se debe controlar y vigilar la presión arterial para retrasar el deterioro de la tasa de filtración glomerular y el grado de proteinuria.</p>  | <p>A<br/>Diagnosis and management of chronic kidney disease<br/>SIGN, 2008</p>   |
|    | <p>Los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores de receptor de angiotensina reducen la tasa de progresión de microalbuminuria a macroalbuminuria y reducen el grado de proteinuria.</p>                              | <p>1++<br/>Diagnosis and management of chronic kidney disease<br/>SIGN, 2008</p> |
|    | <p>Los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina reducen el riesgo de progresión a enfermedad renal terminal.</p>  | <p>1+<br/>Diagnosis and management of chronic kidney disease<br/>SIGN, 2008</p>  |
|    | <p>La combinación de inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA) con bloqueadores de receptor de angiotensina reduce el grado de proteinuria en mayor proporción que la administración de IECA solo.</p>                            | <p>1++<br/>Diagnosis and management of chronic kidney disease<br/>SIGN, 2008</p> |
|  | <p>Los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores del receptor de angiotensina son los fármacos de elección para reducir proteinuria en pacientes no diabéticos que tienen enfermedad renal crónica y proteinuria.</p> | <p>A<br/>Diagnosis and management of chronic kidney disease<br/>SIGN, 2008</p>   |
|  | <p>Durante la administración combinada de inhibidores de enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores del receptor de angiotensina, es necesario evitar el uso de dosis subóptimas y vigilar los niveles séricos de potasio.</p>        | <p>A<br/>Diagnosis and management of chronic kidney disease<br/>SIGN, 2008</p>   |
|  | <p>La dislipidemia puede contribuir a la progresión de enfermedad renal crónica debido a aterosclerosis intrarrenal o toxicidad directa sobre las células renales.</p>  | <p>1+<br/>Diagnosis and management of chronic kidney disease<br/>SIGN, 2008</p>  |
|  | <p>El empleo de estatinas puede retrasar la progresión a enfermedad renal crónica. Existe evidencia de un efecto renoprotector independiente de la reducción de lípidos y un efecto anti-inflamatorio adicional.</p>                              | <p>1-4<br/>Diagnosis and management of chronic kidney disease<br/>SIGN, 2008</p> |




|   |  |   |
|---|--|---|
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>En población sin enfermedad renal crónica la terapia con estatinas reduce la incidencia a 5 años de eventos coronarios y enfermedad vascular cerebral en cerca de 20% por cada mmol/litro de reducción en el nivel de lipoproteínas de baja densidad.</p> | <p style="text-align: center;">1-/4<br/>Diagnosis and management of chronic kidney disease<br/>SIGN, 2008</p>     |
| <p style="text-align: center;"><b>R</b></p> | <p>Se recomienda la administración de estatinas: pravastatina 40 mg/día, atorvastatina 10 mg/día, en pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 1 a III (tasas de filtración glomerular leve o moderadamente disminuidas).</p>                       | <p style="text-align: center;"><b>B</b><br/>Diagnosis and management of chronic kidney disease<br/>SIGN, 2008</p> |

#### 4.4.3 Recurrencia de nefritis lúpica en el paciente postransplantado

| Evidencia / Recomendación                   |  | Nivel / Grado   |
|---|--|---|
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>Algunos autores sugieren que la actividad de la enfermedad en pacientes con LES se reduce una vez que se presenta enfermedad renal terminal, adjudicándose como posibles mecanismos: depresión de la inmunidad celular y humoral como consecuencia de la uremia y el empleo de inmunosupresores.</p>                                    | <p style="text-align: center;">III<br/>[E: Shekelle]<br/>Yu TM, 2008</p>  |
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>Existe evidencia de que la recurrencia de la nefritis lúpica en pacientes post-transplantados es del 1 al 8.5%. Esta proporción difiere con relación al grupo étnico y a la posibilidad de realizar una segunda biopsia en las distintas poblaciones estudiadas.</p>  | <p style="text-align: center;">IIb/III<br/>[E: Shekelle]<br/>Stone JH, 1998<br/>Grimbert P, 1998<br/>Goral S, 2003<br/>Bunnapradist S, 2006</p> |
| <p style="text-align: center;"><b>E</b></p> | <p>La sobrevida del injerto renal en pacientes con nefritis lúpica post-transplantados es pobre en comparación a un grupo control de pacientes post-tranplantados de riñón debido a otras causas. Los hallazgos son controversiales debido a limitaciones del estudio (sesgos y pobre control de variables potencialmente confusoras).</p> | <p style="text-align: center;">III<br/>[E: Shekelle]<br/>Chelamcharla M, 2007<br/>Chelamcharla M, 2008</p>                                      |

|   |   |   |
|---|---|---|
|    | <p>Estudios retrospectivos sugieren que la falla del injerto es equivalente entre los pacientes postransplantados con lupus en comparación a aquellos sin lupus.</p>  | <p>III<br/>[E: Shekelle]<br/>Bunnapradist S, 2006</p> |
|    | <p>Un estudio observacional analítico, señala que la sobrevida del injerto a 5 años en pacientes con LES que reciben transplante de donador cadavérico es del 68% y la del paciente que recibe transplante de donador vivo es del 78%. Mientras que la sobrevida del paciente a 5 años del paciente que recibe transplante de donador cadavérico es del 85% y la de los que reciben transplante de donador vivo es del 92%.</p> | <p>III<br/>[E: Shekelle]<br/>Bunnapradist S, 2006</p> |
|   | <p>Un estudio retrospectivo no mostro diferencia estadísticamente significativa entre la frecuencia de infección en pacientes con nefropatía lúpica post-transplantados en comparación con un grupo control de sujetos post-transplantados por otras causas (39.1% vs 51.1%,p=0.427). En el grupo con LES, predominaron las infecciones bacterianas.</p>  | <p>III<br/>[E: Shekelle]<br/>Yu TM, 2008</p>          |
|  | <p>En pacientes con nefropatía lúpica y transplante renal, la necrosis avascular es una complicación frecuente. La causa es multifactorial (presencia de anticuerpos antifosfolípidos, empleo de dosis altas de esteroides, entre otras).</p>   | <p>III<br/>[E: Shekelle]<br/>Yu TM, 2008</p>          |
|  | <p>Un número de 3 o más embarazos pretransplante incrementa el riesgo de falla del injerto (Hazard ratio (HR) IC 95% 1.54[1.11-2.16], p&lt;0.05).</p>   | <p>III<br/>[E: Shekelle]<br/>Tang H, 2008</p>         |
|  | <p>Existe evidencia de que la edad (HR 1.01,p&lt;0.005), la raza, específicamente Afroamericanos (HR 1.55,p&lt;0.001) y, el sobrepeso (HR 1.01,p&lt;0.001) se asocian con falla del injerto.</p>  | <p>III<br/>[E: Shekelle]<br/>Tang H, 2008</p>         |





|   |  |  |
|---|--|--|
|  | <p>Los pacientes que se someten a diálisis durante menos de un año tienen un mejor desenlace post-transplante en comparación con aquellos que sustituyen la función renal por más de un año.</p>   | <p>III<br/>[E: Shekelle]<br/>Tang H, 2008<br/>Bunnapradist S, 2006</p> |
|  | <p>Un estudio retrospectivo muestra que el antecedente de un transplante previo incrementa el riesgo de falla del injerto y muerte del receptor (HR 2.29, p&lt;0.001; HR 3.59, p&lt;0.001, respectivamente).</p>   | <p>III<br/>[E: Shekelle]<br/>Tang H, 2008</p>                          |
|  | <p>Se han observado mejores resultados post-transplante cuando el transplante renal procede de donador vivo, mbosis, es ideal lograr condiciones clínicas apropiadas del paciente antes del transplante (control de hipertensión arterial, dislipidemia y alteraciones metabólicas).</p> | <p>D<br/>[E: Shekelle]<br/>Ponticelli C, 2005</p>                      |

## 4.5 Criterios de referencia y Contrarreferencia

### 4.5.1 Criterios Técnico Médicos de Referencia

#### 4.5.1.1 Referencia al Segundo Nivel de Atención



#### 4.5.1.2 Referencia al Tercer Nivel de Atención

| Evidencia / Recomendación   |  | Nivel / Grado                                |
|---|--|--|
|  | <p>Se debe referir a segundo nivel a todo paciente que requiera: confirmar el diagnóstico de nefritis lúpica, evaluar actividad y severidad de la enfermedad, establecer el plan de manejo, seguimiento de respuesta y toxicidad de los fármacos empleados.</p>                        | <p>D<br/>[E: Shekelle]<br/>Kumar A, 2002</p> |
|  | <p>Se debe referir a tercer nivel a aquel paciente refractario a tratamiento convencional, embarazo de alto riesgo, afección de órgano mayor sin respuesta a tratamiento, exacerbaciones frecuentes de la enfermedad y presencia de evento adverso grave secundario a tratamiento.</p> | <p>✓<br/>Buena Práctica</p>                  |


#### 4.5.2 Criterios Técnico Médicos de Contrarreferencia

##### 4.5.2.1 Contrarreferencia al Segundo Nivel de Atención

##### 4.5.2.2 Contrarreferencia al Primer Nivel de Atención

| Evidencia / Recomendación  |  | Nivel / Grado       |
|--|--|---------------------|
|   | Se debe realizar contrarreferencia de un tercer a segundo nivel, a aquel paciente con nefritis lúpica leve-moderada que requiera continuar administración intravenosa de inmunosupresores con base en un plan de tratamiento establecido, aquellos con comórbidos asociados y controlados y aquellos que requieran seguimiento y control estrecho de actividad de la enfermedad después de un fracaso terapéutico. | ✓<br>Buena Práctica |
|  | Se debe realizar contrarreferencia a primer nivel de atención de aquellos pacientes con diagnóstico confirmado que tienen respuesta a tratamiento, sin toxicidad debido al empleo de fármacos inmunosupresores y con un plan de control y seguimiento definido.  | ✓<br>Buena Práctica |

#### 4.6 Tiempo estimado de Recuperación y días de Incapacidad

| Evidencia / Recomendación   |  | Nivel / Grado       |
|---|--|---------------------|
|  | En el paciente con nefropatía lúpica activa, con evidencia clínica de hipertensión arterial sistémica de difícil control y síndrome nefrótico, se sugiere otorgar incapacidad entre 14 y 28 días, con la finalidad de establecer control y vigilancia de la presión arterial y de las alteraciones metabólicas y cardiovasculares asociadas al síndrome nefrótico. | ✓<br>Buena Práctica |

# Algoritmo

## Algoritmo 1. Evaluación diagnóstica y terapéutica del paciente adulto con nefritis lúpica

**Punto clave en la evaluación de un paciente con nefritis lúpica:**  
 - Se requiere de la participación coordinada de un equipo multidisciplinario conformado por reumatólogo, médico internista, nefrólogo y patólogo, quienes deben participar de forma activa en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento a corto, mediano y largo plazo del paciente con afección renal  
 - Los objetivos del cuidado y atención del paciente con nefritis lúpica incluyen: lograr remisión completa de la enfermedad, mantener la función renal, reducir la incidencia de exacerbaciones de la enfermedad, controlar factores modificables de pobre desenlace renal (hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, factores de riesgo vascular), evaluar y maximizar la adherencia terapéutica e incluso realizar farmacovigilancia de los fármacos administrados

**Factores de pobre desenlace renal:**  
 - Sexo masculino, edad > de 50 años y jóvenes, raza negra, etnia Afro-caribeña, Hispánica e Indo asiática, nivel socioeconómico bajo, creatinina sérica >1.5 mg/dl, anemia e hipertensión arterial sistémica, presencia de anticuerpos anti-DNA de doble cadena, nivel de hematocrito menor del 20%, proteinuria e hipocomplementemia, persistencia de signos nefríticos y actividad renal, índice histológico de cronicidad y retraso en el diagnóstico de afección renal  
 Nivel de evidencia IIb/III

Paciente con lupus eritematoso sistémico (LES) y sospecha de afección renal

**Investigar desde la primera evaluación clínica:**  
 - Factores de riesgo tradicionales de aterosclerosis y enfermedad arterial coronaria (Recomendación B)  
 - Factores de pobre desenlace renal\* (Recomendación A)  
 - Alteraciones del sedimento urinario, elevación de creatinina sérica, grado de proteinuria en orina de 24 horas, disminución de la tasa de filtración glomerular, datos clínicos y/o analíticos de insuficiencia renal aguda, síndrome nefrótico o glomerulonefritis rápidamente progresiva (Recomendación B)  
**Solicitar:**  
 - Ultrasonido renal (Recomendación D)  
 - Determinación de anticuerpos anti-DNA de doble cadena, C3, C4 y evaluar de acuerdo a disponibilidad determinación de anti-C1q (Nivel de evidencia IIb/III)

La determinación de factores de riesgo y pronóstico ayuda al médico a identificar pacientes con alto riesgo de daño a órgano mayor que requieren tratamiento intensivo y permite influir sobre factores de riesgo modificables permitiendo un mejor desenlace de los pacientes

Es importante recordar que la distribución de las lesiones glomerulares en la nefritis lúpica es difusa, por lo que se recomienda considerar como biopsia adecuada para interpretación, aquella que tiene al menos 10-20 glomérulos. La biopsia renal debe ser evaluada con microscopía de luz, inmunofluorescencia y microscopía electrónica

Con base en una evaluación individual y multidisciplinaria, se debe considerar la realización de biopsia renal para: confirmar el diagnóstico, evaluar la actividad y cronicidad de la enfermedad, determinar el pronóstico (riesgo de desarrollar enfermedad renal progresiva) y determinar el tratamiento inmunosupresor más apropiado  
 Nivel de evidencia III

**Tratamiento de inducción**  
 Administración combinada de 3 bolos de metilprednisolona (dosis de 1 gramo/m<sup>2</sup>) + 1 bolo de ciclofosfamida (dosis de 1 gramo/m<sup>2</sup> SCT) mensual por 6 meses - 1 año y posteriormente cada 3 meses durante 2 años  
 Recomendación A

**Alternativas inducción remisión:**  
 - Micofenolato de mofetilo (1 a 3 gramos/día) Nivel evidencia Ib  
 - Leflunomide (dosis inicial de 1mg/kg/día por 3 días, seguido de 30 mg/día por 6 meses) **Nota:** Se requieren ensayos clínicos controlados bien diseñados y con un seguimiento mayor  
 Nivel de evidencia IIb

**Respuesta**

**No Respuesta**

**Opciones tratamiento de mantenimiento**

Azatioprina 2 mg/kg/día + prednisona  
 Nota: este fármaco puede ser empleado como alternativa para inducción de la remisión sin embargo se ha observado un mayor número de recaídas versus ciclofosfamida (seguimiento a 5 años)  
 Recomendación B

Micofenolato de mofetilo (1 a 3 gramos/día) + prednisona  
 Nota: este fármaco puede ser empleado como alternativa para inducción de la remisión  
 Recomendación A

Ciclosporina + prednisona  
 Nivel de evidencia: Ib

Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> semanalmente por 4 dosis  
 Nota: Se requieren estudios para confirmar su empleo solo o combinado con ciclofosfamida o ácido micofenólico  
 Nivel de evidencia IIb

¿Evidencia de exacerbación?

Debe continuarse estricta vigilancia de la respuesta/remisión, farmacovigilancia, evaluación estado clínico, bioquímico e inmunológico  
 Recomendación A

**Otra opción de inducción a remisión:**  
 - En algunos centros hospitalarios, existe experiencia de respuesta completa en inducción de la remisión, al administrar ciclofosfamida en bolos de forma mensual durante 1 año, seguido de bolos trimestrales durante el segundo año de tratamiento Grado D  
 Nota: El tratamiento con ciclofosfamida se da en conjunto con bolos de metilprednisolona. Se debe tener estrecha vigilancia de los efectos adversos de los fármacos, así como, de la toxicidad por dosis acumulada.

## 5. Definiciones Operativas

**Actividad/recaída:** denota incremento en la actividad de la enfermedad después de un período substancial de mejoría con el tratamiento establecido. Actividad renal se relaciona a exacerbación de los síntomas clínicos con incremento en la creatinina sérica, proteinuria o hematuria, o disminución de la depuración de creatinina, atribuibles a actividad de la enfermedad.

**Actividad/exacerbación proteinúrica:** incremento persistente en proteinuria superior a 0.5–1.0 gramo/día después que se ha alcanzado una respuesta completa o elevación del doble del nivel de proteinuria cuando los valores son mayores de 1 gramo/día después de alcanzar una respuesta parcial

**Actividad/exacerbación proteinúrica:** incremento o recurrencia de un sedimento urinario activo (incremento de hematuria con o sin reaparición de cilindros celulares) con o sin incremento concomitante de proteinuria. Usualmente se asocia a deterioro de la función renal

**Inducción:** período de tratamiento intensivo que tiene el objetivo de alcanzar mejoría clínica significativa y respuesta sostenida en un paciente con enfermedad activa

**Mantenimiento:** período de tratamiento posterior a la administración de un tratamiento de inducción que tienen el objetivo de mantener al paciente libre de actividad de la enfermedad

**Remisión:** estabilización o mejoría de la función renal, resolución de las anomalías del sedimento urinario (ausencia de hematuria y cilindros celulares), proteinuria < 1 gramo/día y normalización de C3, por al menos 6 meses

**Respuesta:** estabilización o mejoría de la función renal, disminución  $\geq 50\%$  de la hematuria (menos de 10 eritrocitos por campo) y cambio significativo en la proteinuria (disminución  $\geq 50\%$  si el rango basal era nefrótico, pero menos de 3 gramo/día;  $\leq 1$  gramo/día si el nivel basal era no nefrótico), por al menos 6 meses

**Remisión o respuesta completa (EULAR, 2009):** sedimento urinario inactivo, disminución de la proteinuria (< 0.2g/d) y función renal normal o estable (10% de filtrado glomerular si previamente era anormal)

**Remisión o respuesta parcial (EULAR, 2009):** sedimento urinario inactivo, proteinuria de <0.5g/d y función renal normal (filtrado glomerular de >90mL/min) o estable (deterioro de <10% si previamente era anormal)

## **Términos morfológicos**

**Difusa:** Lesión que afecta > 50% del glomérulo

**Focal:** Lesión que afecta < 50% del glomérulo

**Global:** Lesión que afecta más de la mitad del penacho glomerular

**Segmentaria:** Lesión que afecta menos de la mitad del penacho glomerular

**Hiper celularidad mesangial:** al menos tres células mesangiales por área mesangial

**Proliferación Endocapilar:** hiper celularidad endocapilar debido al número incrementado de células mesangiales, células endoteliales, Infiltrado monocitario, causantes del estrechamiento de la luz del capilar glomerular

**Proliferación extracapilar o medias lunas:** proliferación extracapilar de más de dos capas de células que ocupan un cuarto o más de la circunferencia capsular glomerular

**Cariorrexis:** presencia de pinocitosis y fragmentación nuclear

**Necrosis:** fragmentación o disrupción de la membrana basal glomerular, a menudo asociado con la presencia de material rico en fibrina

**Trombos hialinos:** material intracapilar eosinofílico de consistencia homogénea que por medio de inmunofluorescencia ha demostrado depósitos inmunes

**Proporción de glomérulos afectados:** indica el porcentaje de glomérulos afectados por la nefritis lúpica, incluyendo los esclerosados, pero con exclusión de glomérulos isquémicos con inadecuada perfusión, debida a patología vascular independiente de la nefritis lúpica

## 6. Anexos

### 6.1 Protocolo de Búsqueda

Se formularon preguntas clínicas concretas y estructuradas según el esquema paciente-intervención-comparación-resultado (PICO) sobre el diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica en el paciente mayor de 18 años.

Se estableció una secuencia estandarizada para la búsqueda de Guías de Práctica Clínica (GPC), a partir de las preguntas clínicas formuladas sobre el diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica en el paciente mayor de 18 años en las siguientes bases de datos: Fisterra, Guidelines International Networks, Practice Guideline, National Guideline Clearinghouse, New Zealand Clinical Guidelines Group, Primary Care Clinical Practice Guidelines y Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

El grupo de trabajo seleccionó guías de práctica clínica con los siguientes criterios:

- Idioma inglés y español
- Metodología de medicina basada en la evidencia
- Consistencia y claridad en las recomendaciones
- Publicación reciente
- Libre acceso

Como resultado de la búsqueda y criterios de selección, no se encontraron guías de práctica clínica, por lo que se realizó una búsqueda sistematizada en Pubmed, Ovid, Trip Database, HINARI OMS y Cochrane Library Plus utilizando los términos y palabras claves: "lupus nephritis in adults" "diagnosis and treatment of lupus nephritis".

La búsqueda se limitó a revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos clínicos controlados, estudios observacionales descriptivos y analíticos (cohorte, casos y controles, transversales) y consensos nacionales e internacionales de Colegio Americano de Reumatología y EULAR. Los artículos seleccionados fueron en idioma inglés y español, publicados a partir del 1985.

En caso de controversia de la información y resultados reportados en los estudios, las diferencias se discutieron en consenso y se empleo el formato de juicio razonado para la formulación de recomendaciones. Se marcaron con el signo ✓ y recibieron la consideración de práctica recomendada u opinión basada en la experiencia clínica y alcanzada mediante consenso.

## **6.2 Sistemas de clasificación de la evidencia y fuerza de la Recomendación**

### **Criterios para gradar la evidencia**

El concepto de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) fue desarrollado por un grupo de internistas y epidemiólogos clínicos, liderados por Guyatt, de la Escuela de Medicina de la Universidad McMaster en Canadá. En palabras de Sackett, “la MBE es la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes individuales” (Evidence-Based Medicine Working Group 1992, Sackett et al, 1996).

En esencia, la MBE pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, siendo su objetivo disponer de la mejor información científica disponible -la evidencia- para aplicarla a la práctica clínica (Guerra Romero et al, 1996)

La fase de presentación de la evidencia consiste en la organización de la información disponible según criterios relacionados con las características cualitativas, diseño y tipo de resultados de los estudios disponibles. La clasificación de la evidencia permite emitir recomendaciones sobre la inclusión o no de una intervención dentro de la GPC (Jovell AJ et al, 2006)

Existen diferentes formas de gradar la evidencia (Harbour R et al, 2001) en función del rigor científico del diseño de los estudios pueden construirse escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, a partir de las cuales pueden establecerse recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria (Guyatt GH et al, 1993). Aunque hay diferentes escalas de gradación de la calidad de la evidencia científica, todas ellas son muy similares entre sí.

A continuación se describen las escalas de evidencia para las referencias utilizadas en esta guía y de las GPC utilizadas como referencia para la adopción y adaptación de las recomendaciones.

## La Escala Modificada de Shekelle y Colaboradores

Clasifica la evidencia en niveles (categorías) e indica el origen de las recomendaciones emitidas por medio del grado de fuerza. Para establecer la categoría de la evidencia utiliza números romanos de I a IV y las letras a y b (minúsculas). En la fuerza de recomendación letras mayúsculas de la A a la D.

| Categoría de la evidencia   | Fuerza de la recomendación  |
|---|---|
| <b>Ia.</b> Evidencia para meta-análisis de los estudios clínicos aleatorios   | <b>A.</b> Directamente basada en evidencia categoría I  |
| <b>Ib.</b> Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorios   |   |
| <b>Ila.</b> Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoriedad  | <b>B.</b> Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I                       |
| <b>Ilb.</b> Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte   |   |
| <b>III.</b> Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas | <b>C.</b> Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías I o II  |
| <b>IV.</b> Evidencia de comité de expertos, reportes opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas   | <b>D.</b> Directamente basadas en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías II, III |

Modificado de: Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. BMJ 1999; 3:18:593-59

### **EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics**

| Categoría de la evidencia   | Fuerza de la recomendación   |
|---|--|
| Metaanálisis de ensayos clínicos controlados  | <b>A</b> Basados en evidencia categoría 1 o 2 sin problemas en la validez de la evidencia  |
| Ensayos clínicos controlados  |  |
| Metaanálisis de estudios epidemiológicos  | <b>B</b> Basados en evidencia categoría 1 o 2 pero con algunas limitaciones en la validez de la evidencia o categorías 3 o 4 sin mayor problemas en la validez de las evidencias |
| Estudios controlados prospectivos o estudios de cohorte cuasiexperimental (no aleatorios)   |  |
| Estudios controlados no prospectivos: transversal, cohorte retrospectiva, casos y controles | <b>D</b> Basados en evidencia categoría 3-6 con importantes limitaciones en las validez de las evidencias o bien opinión de expertos   |
| Estudios no controlados   |  |

Fuente: Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. Ann Rheum Dis. 2008;67:195-205



| <b>Nivel de Evidencia</b>      |  |
|--------------------------------|--|
| 1++                            | Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo  |
| 1+                             | Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo  |
| 1-                             | Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo  |
| 2++                            | Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles<br>Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal                             |
| 2+                             | Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal   |
| 2-                             | Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal   |
| 3                              | Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos   |
| 4                              | Opinión de expertos  |
| <b>Grados de Recomendación</b> |  |
| A                              | Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos |
| B                              | Un volumen de evidencia compuesto por estudios clasificados como 2 ++, directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 1 ++ ó 1+        |
| C                              | Un volumen de evidencia compuesto por estudios clasificados como 2 + directamente aplicables a la población diana de la guía que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2 ++                 |
| D                              | Evidencia de nivel 3 ó 4; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2+  |
| ✓                              | Consenso del equipo redactor   |

### 6.3 Clasificación o escalas de la Enfermedad

**Cuadro I. Factores de riesgo de mala respuesta terapéutica en la nefritis lúpica**

|  |
|--|
| Etnia africana                                     |
| Retraso en el inicio de la terapia inmunosupresora |
| Pobre cumplimiento del tratamiento                 |
| Deterioro en el nivel de creatinina sérica         |
| Síndrome nefrótico grave                           |
| Hipertensión arterial sistémica al inicio          |
| Sedimentos en medias luna                          |
| Alto grado de cronicidad en la histología renal    |

Fuente: Ramírez JG, Cejas PC, Rubio ER, et al. Tratamiento de inducción en la nefritis lúpica Tipo IV. Semen Fund Esp Reumatol 2008;9:105-110

**Cuadro II. Clasificación morfológica de la nefritis lúpica de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS)**

|  |  |
|--|--|
| Clase I Normal   | Glomérulo normal   |
|  | Ningún hallazgo por todas las técnicas   |
|  | Normal por microscopia de luz, pero evidencia de depósitos por microscopia electrónica e inmunofluorescencia |
| Clase II Nefropatía mesangial                              | Proliferación mesangial o hiper celularidad leve   |
|  | Proliferación mesangial moderada   |
| III Glomerulonefritis proliferativa, focal (y segmentaria) | Lesiones necrozantes activas   |
|  | Lesiones activas y esclerosantes   |
|  | Lesiones esclerosantes   |
| IV Glomerulonefritis proliferativa difusa                  |  |
|  | Sin lesiones segmentarias  |
|  | Con lesiones necrozantes activas   |
|  | Con lesiones activas y esclerosantes   |
|  | Con lesiones esclerosantes   |
| V Glomerulonefritis membranosa difusa                      |  |
|  | Glomerulonefritis membranosa pura  |
|  | Asociada con lesiones clase II   |
|  | Asociada con lesiones clase III  |
|  | Asociada con lesiones clase IV   |
| VI Glomerulonefritis esclerosante avanzada                 |  |

Fuente: Weening JJ, D'agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. J Am Soc Nephrol 2004;15:241-250

### Cuadro III. Índices de actividad y cronicidad

|   |
|---|
| Índice de actividad (lesiones con score 0- 3 + con un puntaje máximo de 24 puntos)  |
| Anormalidades glomerulares  |
| Hiper celularidad: Proliferación endocapilar con compromiso glomerular capilar (0-3)  |
| Exudado leucocitario: leucocitos polimorfonucleares en el glomérulo (0-3)   |
| Cariorraxis/necrosis fibrinoide: (0-3 x 2): cambios necrotizantes en el glomérulo   |
| Medias lunas (0-3 x2): células epiteliales proliferativas y monocitos en la cápsula de Bowman   |
| Depósitos hialinos subendoteliales: Material PAS positivo o eosinófilico o trombos hialinos asas de alambre (0-3)                           |
| Anormalidades tubulointersticiales  |
| Inflamación intersticial: infiltrado leucocitario (predominantemente células mononucleares) entre los túbulos (0-3)                         |
| Índice de cronicidad (lesiones con score 0-3+ con un puntaje máximo de 12 puntos)   |
| Anormalidades glomerulares  |
| Esclerosis glomerular: colapso y fibrosis de penacho glomerular (0-3)   |
| Medias lunas fibrosas: Capas de tejido fibroso de la cápsula de Bowman (0-3)  |
| Anormalidades tubulointersticiales  |
| Atrofia tubular: Engrosamiento de la membranas basales tubulares, degeneración tubular epitelial con separación de túbulos residuales (0-3) |
| Fibrosis intersticial: depósito de tejido conectivo entre los túbulos (0-3)   |

Fuente: Grande JP and Balow. Renal biopsy in lupus nephritis. Lupus 1998;7:611-617

**Cuadro IV. Clasificación de Nefritis Lúpica (NL) de la Sociedad Internacional de Nefrología/Sociedad de Patología Renal/2003**

| <b>Clase</b>   | <b>Hallazgos</b>   |   |
|--|--|---|
| Clase I<br>Nefritis lúpica con cambios Mesangiales Mínimos | Glomérulos normales en microscopía óptica, depósitos inmunes mesangiales en inmunofluorescencia  |   |
| Clase II<br>Nefritis Lúpica Mesangial proliferativa        | Hiper celularidad mesangial de cualquier grado o expansión de la matriz mesangial por microscopía de luz, con depósitos inmunes mesangiales. Pueden observarse depósitos aislados subepiteliales o subendoteliales visibles por inmunofluorescencia o microscopía electrónica, pero no por microscopía de luz  |   |
| Clase III<br>Nefritis Lúpica Focal                         | Focal activa o inactiva. Glomerulonefritis extra o endocapilar segmentaria o global, que afecta <50% de todo el glomérulo, típicamente con depósitos inmunes focales subendoteliales, con o sin alteraciones mesangiales   |   |
|  | (A)  | Lesiones activas: nefritis lúpica proliferativa focal                                     |
|  | (A/C)  | Lesiones activas y crónicas: nefritis lúpica proliferativa focal y esclerosante           |
|  | (C)  | Lesiones crónicas inactivas con esclerosis glomerular: nefritis lúpica focal esclerosante |
| Clase IV<br>Nefritis lúpica difusa                         | Activa o inactiva difusa. Glomerulonefritis extra o endocapilar segmentaria o global, que compromete $\geq 50\%$ de todo el glomérulo, típicamente con depósitos inmunes subendoteliales difusos, con o sin alteraciones mesangiales. Esta clase se divide en nefritis lúpica (NL) segmentaria difusa (VI-S) cuando $\geq 50\%$ de los glomérulos comprometidos tienen lesiones segmentarias y en nefritis lúpica difusa global (IV-G) donde $\geq 50\%$ de los glomérulos comprometidos tienen lesiones globales. Segmentaria se define como una lesión glomerular que compromete menos de la mitad del penacho glomerular. Esta clase incluye casos con depósitos difusos en asas de alambre, pero con leve proliferación glomerular o sin ella. |   |
|  | Clase IV-S (A)   | Lesiones activas: NL proliferativa difusa segmentaria                                     |
|  | Clase IV-G (A)   | Lesiones activas: NL proliferativa difusa global  |

|   |  |   |
|---|--|---|
|   | Clase IV-S   | Lesiones activas y crónicas: NL proliferativa y esclerosante difusa segmentaria                         |
|   | (A/C)  | Lesiones activas y crónicas: Lesiones activas y crónicas: NL proliferativa y esclerosante difusa global |
|   | Clase IV-S (C)   | Lesiones inactivas crónicas con esclerosis :NL esclerosante difusa segmentaria                          |
|   | Clase IV-G (C)   | Lesiones inactivas crónicas con esclerosis: NL esclerosante difusa global                               |
| Clase V<br>Nefritis lúpica<br>membranosa                | Depósitos inmunes subepiteliales segmentarias o globales o sus secuelas morfológicas por microscopía de luz, microscopia electrónica o inmunofluorescencia con o sin alteraciones mesangiales. NL clase V puede ocurrir en combinación con clase III o IV, en tal caso pueden diagnosticarse ambas La NL clase V muestra esclerosis avanzada |   |
| Clase VI<br>Nefritis lúpica<br>esclerosante<br>avanzada | ≥ 90% de los glomérulos están esclerosados globalmente sin actividad residual  |   |

Fuente: Tomado de Seshan S, Jennette Ch. Renal Disease in Systemic Erythematosus With Emphasis on Classification of Lupus Glomerulonephritis. Arch Pathol Lab Med 2009;133:233-248

**Cuadro V. Hallazgos más probables en la biopsia renal según los datos clínicos y serológicos**

| Proteinuria (g/día) | Sedimento                       | Creatinina plasmática | Hipertensión arterial | Datos serológicos     | Hallazgo más probable  |
|---------------------|---------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--|
| Negativa            | Inactivo                        | Normal                | No                    | No relevantes         | Riñón normal<br>Glomerulonefritis mesangial/Glomerulonefritis proliferativa focal (nefritis silente) |
| Negativa            | Activo                          | Normal                | No                    | No relevante          | Glomerulonefritis mesangial  |
| < 1 gramo           | Inactivo                        | Normal                | No                    | Inactivo              | Glomerulonefritis mesangial  |
| < 1 gramo           | Activo                          | Normal                | No                    | Activo                | Glomerulonefritis mesangial/Glomerulonefritis proliferativa focal                                    |
| > 3 gramos          | Activo                          | Normal o elevada      | Sí o no               | Activo                | Glomerulonefritis proliferativa focal, proliferativa difusa y membranosa                             |
| 1 a > 3 gramos      | Inactivo                        | Normal                | No                    | Inactivo              | Glomerulonefritis membranosa   |
| Variable            | Variable                        | Elevada               | Sí                    | aCL/AL/ + DHL elevada | Microangiopatía trombótica renal   |
| Variable            | Activo                          | Elevada               | Sí                    | Activo                | Glomerulonefritis necrotizante extracapilar  |
| Negativa            | Leve hematuria y/o leucocituria | Elevada               | Sí o no               | Activo                | Nefritis intersticial  |
| 1 a 3 gramos        | Inactivo                        | Elevación mantenida   | Sí o no               | Inactivo              | Esclerosis renal   |

aCL=anticuerpos anticardiolipina, AL= anticoagulante lúpico, creatinina elevada= >1.4mg/dL, datos serológicos activos= anticuerpos anti-DNA fuertemente positivos, C y C4 disminuidos, GN= glomerulonefritis, sedimento activo= microhematuria importante con presencia de cilindros, especialmente cilindros hialinos.,

Fuente: García MA, Illera O y Zea O. Indicaciones de biopsia renal en el lupus eritematoso sistémico. *Medicine* 2000;8:1524-1527

## 6.4 Medicamentos

**Cuadro I. Medicamentos Indicados en el Tratamiento de la Nefritis Lúpica**

| Clave | Principio Activo   | Dosis recomendada   | Presentación  | Tiempo (período de uso) | Efectos adversos   | Interacciones  | Contraindicaciones  |
|-------|--------------------|---|---|-------------------------|--|--|---|
| 5306  | Ácido micofenólico | Oral<br><br>Adultos:<br>1 g cada 12 horas, 72 horas después de la cirugía   | Tabletas<br><br>Cada tableta contiene:<br>Micofenolato de mofetilo 500 mg<br><br>Envase con 50 tabletas | 1 a 2 años              | Temblor, insomnio, cefalea, hipertensión, hiperglucemia, hipercolesterolemia, hipofosfatemia, hipopotasemia, predispone a infecciones sistémicas, anemia, trombocitopenia, leucopenia y reacciones alérgicas | Aciclovir y ganciclovir favorecen su toxicidad, con colestestamina e hidróxido de aluminio y magnesio disminuyen su absorción y pueden afectar la eficacia de anticonceptivos hormonales | Pacientes con hipersensibilidad al mofetilo,  |
| 3461  | Azatioprina        | Oral. Adultos: como inmunosupresor para trasplante 1 a 5 mg / kg de peso corporal / día. Otras afecciones 3 mg / kg de peso corporal / día; la dosis se reduce, de acuerdo con la respuesta y la tolerancia | Tableta. Cada tableta contiene: Azatioprina 50 mg. Envase con 50 tabletas                               | 6 meses a 1 año         | Anorexia, náusea, vómito, pancreatitis, fiebre, leucopenia, anemia, pancitopenia, infecciones, hemorragias, hepatotoxicidad, reacciones de hipersensibilidad inmediata                                       | Con el alopurinol se inhibe su biotransformación y aumentan sus efectos adversos. Puede antagonizar el bloqueo neuromuscular producido por pancuronio                                    | Hipersensibilidad a la azatioprina y en pacientes previamente tratados con agentes alquilantes. Lactancia. Infecciones sistémicas |
| 1751  | Ciclofosfamida     | Intravenosa, oral.<br><br>Adultos:<br>40 a 50 mg/kg en dosis única o en   | Grageas<br><br>Cada gragea contiene:<br>Ciclofosfamida  | 6 meses a 2 años        | Anorexia, náusea, vómito, estomatitis aftosa, enterocolitis, ictericia, fibrosis pulmonar, cistitis  | Fenobarbital, fenitoína, hidrato de cloral, corticoesteroides, alopurinol,   | Hipersensibilidad a ciclofosfamida. Mujeres embarazadas, mujeres lactando y   |

|      |                |   |  |                  |   |  |  |
|------|----------------|---|--|------------------|---|--|--|
|      |                | 2 a 5 dosis. Mantenimiento 2 a 4 mg/kg diario por 10 días.  | monohidratada equivalente a 50 mg de ciclofosfamida<br><br>Envase con 30 ó 50 grageas.   |                  | hemorrágica, leucopenia, trombocitopenia, azoospermia, amenorrea, alopecia, hepatitis   | cloramfenicol, cloroquina, imipramina, fenotiazinas, vitamina A, succinilcolina y doxorubicina favorecen los efectos adversos  | en pacientes mielosuprimidos o con infecciones   |
| 1752 | Ciclofosfamida | Intravenosa. La dosis parenteral de ciclofosfamida depende de la indicación terapéutica, condiciones clínicas del paciente y juicio del médico especialista               | Solución Inyectable<br><br>Cada frasco ampula con liofilizado contiene: Ciclofosfamida monohidratada equivalente a 200 mg de ciclofosfamida<br>Envase con 5 frascos ampula | 6 meses a 2 años | Anorexia, náusea, vómito, estomatitis aftosa, enterocolitis, ictericia, fibrosis pulmonar, cistitis hemorrágica, leucopenia, trombocitopenia, azoospermia, amenorrea, alopecia, hepatitis | Fenobarbital, fenitoína, hidrato de cloral, corticoesteroides, alopurinol, cloramfenicol, cloroquina, imipramina, fenotiazinas, vitamina A, succinilcolina y doxorubicina favorecen los efectos adversos | Hipersensibilidad a ciclofosfamida. Mujeres embarazadas, mujeres lactando y en pacientes mielosuprimidos o con infecciones |
| 1753 | Ciclofosfamida | Intravenosa. La dosis parenteral de la ciclofosfamida depende de la indicación terapéutica, de las condiciones clínicas del paciente y del juicio del médico especialista | Solución Inyectable. Cada frasco ampula con liofilizado contiene: Ciclofosfamida monohidratada equivalente a 500 mg de ciclofosfamida.<br>Envase con 2 frascos ampula      | 6 meses a 2 años | Anorexia, náusea, vómito, estomatitis aftosa, enterocolitis, ictericia, fibrosis pulmonar, cistitis hemorrágica, leucopenia, trombocitopenia, azoospermia, amenorrea, alopecia, hepatitis | Fenobarbital, fenitoína, hidrato de cloral, corticoesteroides, alopurinol, cloramfenicol, cloroquina, imipramina, fenotiazinas, vitamina A, succinilcolina y doxorubicina favorecen los efectos adversos | Hipersensibilidad a ciclofosfamida. Mujeres embarazadas, mujeres lactando y en pacientes mielosuprimidos o con infecciones |



|      |              |  |   |                 |   |  |   |
|------|--------------|--|---|-----------------|---|--|---|
| 4298 | Ciclosporina | Oral. Adultos y niños: 15 mg / kg de peso corporal, 4 a 12 horas antes del trasplante y durante 1 a 2 semanas del postoperatorio. Disminuir gradualmente en un 5% semanal, hasta obtener una dosis de mantenimiento de 5 a 10 mg / kg de peso corporal / día | Capsula de gelatina blanda. Cada cápsula contiene: Ciclosporina modificada o ciclosporina en microemulsión 100 mg. Envase con 50 cápsulas | 6 meses a 1 año | Temblor, cefalea, hiperplasia gingival, náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, hipertrichosis, disfunción hepática, fatiga | Con aminoglucósidos, amfotericina B, cotrimoxazol, los AINE porque aumentan la nefrotoxicidad. Con azatioprina, corticoesteroides, ciclofosfamida y verapamil aumentan la inmunosupresión. Con carbamacepina, isoniacida, fenobarbital, fenitoína y rifampicina disminuyen el efecto inmunosupresor. Con ketoconazol, amfotericina B, diltiazem, eritromicina, imipenem-cilastatina, metoclopramida, prednisona, aumentan las concentraciones sanguíneas de ciclosporina | Puede causar nefrotoxicidad. Hay que diferenciar entre el rechazo del trasplante y nefrotoxicidad por ciclosporina. Deben monitorizarse todas las áreas en las que se conoce efectos adversos |
|------|--------------|--|---|-----------------|---|--|---|

|      |              |  |  |                 |   |  |   |
|------|--------------|--|--|-----------------|---|--|---|
| 4306 | Ciclosporina | Oral. Adultos y niños: 15 mg / kg de peso corporal, 4 a 12 horas antes del trasplante y durante una a dos semanas del postoperatorio. Disminuir gradualmente en un 5% semanal, hasta obtener una dosis de mantenimiento de 5 a 10 mg / kg de peso corporal / día | Capsula de gelatina blanda. Cada cápsula contiene: Ciclosporina modificada o ciclosporina en microemulsión 25 mg. Envase con 50 cápsulas | 6 meses a 1 año | Temblor, cefalea, hiperplasia gingival, náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, hipertrichosis, disfunción hepática, fatiga | Con aminoglucósidos, amfotericina B, cotrimoxazol, los AINE porque aumentan la nefrotoxicidad. Con azatioprina, corticoesteroides, ciclofosfamida y verapamil aumentan la inmunosupresión. Con carbamacepina, isoniacida, fenobarbital, fenitoína y rifampicina disminuyen el efecto inmunosupresor. Con ketoconazol, amfotericina B, diltiazem, eritromicina, imipenem-cilastatina, metoclopramida, prednisona, aumentan las concentraciones sanguíneas de ciclosporina | Puede causar nefrotoxicidad. Hay que diferenciar entre el rechazo del trasplante y nefrotoxicidad por ciclosporina. Deben monitorizarse todas las áreas en las que se conoce efectos adversos |
|------|--------------|--|--|-----------------|---|--|---|

|      |              |  |   |                 |   |  |   |
|------|--------------|--|---|-----------------|---|--|---|
| 4514 | Leflunomida  | Oral. Adultos:<br>Iniciar con dosis de carga de 100 mg / día, durante tres días. Dosis de mantenimiento: 20 mg / día | Comprimido. Cada comprimido contiene:<br>Leflunomida 20 mg. Envase con 30 comprimidos | 6 meses a 1 año | Hepatotoxicidad, sepsis, inmunosupresión, leucopenia, pancitopenia, síndrome de Stevens-Johnson | La administración de colestiramina o carbón activado reduce las concentraciones plasmáticas del M1. No se recomienda la vacunación con vacunas de organismos vivos. Cuando se esté considerando la administración de alguna vacuna viva después de haber suspendido el tratamiento con leflunomida, debe tomarse en cuenta la prolongada vida media de ésta. | Hipersensibilidad al fármaco ó a los componentes de la fórmula.<br>Insuficiencia hepática grave.<br>Inmunodeficiencia grave (VIH/SIDA).<br>Displasia de la médula ósea.<br>Infecciones graves ó crónicas no controladas |
| 4515 | Lefllunomida | Oral. Adultos:<br>Iniciar con dosis de carga de 100 mg / día, durante tres días. Dosis de mantenimiento: 20 mg / día | Comprimido. Cada comprimido contiene:<br>Leflunomida 100 mg. Envase con 3 comprimidos | 3 días          | Hepatotoxicidad, sepsis, inmunosupresión, leucopenia, pancitopenia, síndrome de Stevens-Johnson | La administración de colestiramina o carbón activado reduce las concentraciones plasmáticas del M1. No se recomienda la vacunación con vacunas de organismos vivos. Cuando se esté considerando la administración de alguna vacuna viva después de haber suspendido el tratamiento con leflunomida, debe tomarse en cuenta la prolongada vida media de ésta. | Hipersensibilidad al fármaco ó a los componentes de la fórmula.<br>Insuficiencia hepática grave.<br>Inmunodeficiencia grave (VIH/SIDA).<br>Displasia de la médula ósea.<br>Infecciones graves ó crónicas no controladas |

|     |                   |   |  |                 |  |   |   |
|-----|-------------------|---|--|-----------------|--|---|---|
| 476 | Metilprednisolona | <p>Intramuscular.<br/> Intravenosa (lenta). Adultos: 10 a 250 mg cada 4 horas. Inicial 30 mg / kg de peso corporal; mantenimiento de acuerdo a cada caso en particular. Niños: 1 a 2 mg / kg de peso corporal / día, dividir en 4 tomas</p> | <p>Solucion Inyectable. Cada frasco ampula con liofilizado contiene: Succinato sódico de metilprednisolona equivalente a 500 mg de metilprednisolona. Envase con 50 frascos ampula y 50 ampolletas con 8 ml de diluyente</p> | 6 meses a 1 año | <p>Catarata subcapsular posterior, hipoplasia suprarrenal, síndrome de Cushing, obesidad, osteoporosis, gastritis , superinfecciones , glaucoma, coma hiperosmolar, hiperglucemia, catabolismo muscular, cicatrización retardada, retraso del crecimiento en niños</p> | <p>Efecto disminuido por: barbitúricos, fenitoína, rifampicina, carbamazepina, rifabutina. Aumenta riesgo de hemorragia gastrointestinal con: AINE, salicatos, alcohol. Reduce efecto de: antidiabéticos orales, derivados cumarínicos. Aumento de hipocaliemia con riesgo de toxicidad con: amfotericina B, diuréticos eliminadores de potasio. Aumento o reducción del efecto de: anticoagulantes orales (controlar índice de coagulación). Ajustar dosis con: antidiabéticos. Vigilar signos de toxicidad de: ciclosporina. Concentración plasmática aumentada por: claritromicina, eritromicina, ketoconazol, zumo de pomelo.</p> | <p>Tuberculosis activa. Diabetes mellitus. Infección sistémica. Úlcera péptica. Crisis hipertensiva. Insuficiencia hepática y / o renal. Inmunodeprimidos</p> |
|-----|-------------------|---|--|-----------------|--|---|---|

|      |           |   |   |                 |  |   |  |
|------|-----------|---|---|-----------------|--|---|--|
|      |           |   |   |                 |  | <p>Efecto potenciado y/o toxicidad por: diltiazem, estrógenos. Riesgo de hipocaliemia con aumento de toxicidad cardiaca con: glucósidos cardiotónicos. Absorción oral disminuida con: colestiramina, colestipol. Alteración de acción en ambos con: teofilina. Disminuyen la respuesta inmunológica a: vacunas y toxoides. Antagonista del efecto de: neostigmina, piridostigmina</p> |  |
| 5433 | Rituximab | Intravenosa. Adultos: 375 mg / m <sup>2</sup> de superficie corporal / día, cada 7 días | Solucion Inyectable. Cada frasco ampula contiene: Rituximab 100 mg. Envase con un frasco ampula con 10 ml | 6 meses a 1 año | Vértigo, sensación de hinchazón en lengua y garganta, fiebre, escalofrío, rubicundez de cara, cefalea, prurito, náusea, vómito, respiración dificultosa, rash dérmico, fatigabilidad | <p>Actualmente existen datos limitados sobre las posibles interacciones medicamentosas con MabThera. La coadministración con metotrexato no modifica la farmacocinética de MabThera en los pacientes con artritis reumatoide. Los pacientes con títulos de</p>  | Hipersensibilidad al fármaco o a cualquiera de los componentes de la fórmula o a las proteínas murinas |

|      |           |   |  |                 |  |  |  |
|------|-----------|---|--|-----------------|--|--|--|
|      |           |   |  |                 |  | anticuerpos humanos anti-murinos o anti-quiméricos (HAMA/HACA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad al ser tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico.                 |  |
| 5445 | Rituximab | Intravenosa (infusión).<br>Adultos: 375 mg / m <sup>2</sup> de superficie corporal / día, cada 7 días | Solucion inyectable. Cada frasco ampula contiene:<br>Rituximab 500 mg. Envase con un frasco ampula con 50 ml, ó envase con dos frascos ampula con 50 ml cada uno | 6 meses a 1 año | Vértigo, sensación de hinchazón en lengua y garganta, fiebre, escalofrío, rubicundez de cara, cefalea, prurito, náusea, vómito, respiración dificultosa, rash dérmico, fatigabilidad | Actualmente existen datos limitados sobre las posibles interacciones medicamentosas con MabThera. La coadministración con metotrexato no modifica la farmacocinética de MabThera en los pacientes con artritis reumatoide. | Hipersensibilidad al fármaco o a cualquiera de los componentes de la fórmula o a las proteínas murinas |

## 7. Bibliografía

Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, et al. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. II. Predictor variables for mortality. *J Rheumatol* 1995;22:1265-1270

Alarcon GS, McGwin G Jr., Bastian HM, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VII [correction of VIII]. Predictors of early mortality in the LUMINA cohort. LUMINA Study Group. *Arthritis Rheum* 2001;45:191-202

American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. *Arthritis Rheum* 1999;42:1785-1796

Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1103-1112

Austin HA, Muenz LR, Joycz KM, et al. Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. *Am J Med* 1983;75:382-391

Austin HA, Klippel JR, Balow JE, et al. Therapy of lupus nephritis: controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986;314:614-619

Austin HA, Boumpas DL, Vaughen EM, et al. Predicting outcome in severe lupus nephritis. Contribution of clinical histologic data. *Kidney Int* 1994;45:244-50

Austin HA III, Boumpas DT, Vaughan EM, et al. High risk features of lupus nephritis importance of race and clinical and histological factors in 166 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:1620-1628

Austin, HA. Clinical evaluation and monitoring of lupus kidney disease. *Lupus* 1998;7:618-621

Balow JE. Clinical presentation and monitoring of lupus nephritis. *Lupus* 2005;14:25-30

Bansal VK, and Beto JA. Treatment of lupus nephritis: A meta-analysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis* 1997;29:193-199

Bastian HM, Alarcón GS, Roseman JM, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA) XL II: factors predictive of new or worsening proteinuria. *Rheumatology* 2007;46:683-689

Bastian HM, Roseman JM, McGwin G, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus* 2002;11:152-160

Bernatsky S, Boivin J-F, Joseph L, et al. Mortality in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;54:2550-2557

Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:195-205

Bihl GR, Petri M and Fine DM. Kidney biopsy in lupus nephritis: look before you leap. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1749-1752

Boletis JN, Marinaki S, Skalioti C, et al. Rituximab and mycophenolate mofetil for relapsing proliferative lupus nephritis: a long-term prospective study. *Nephrol Dial Transplant* (serial online) 2009; Jan 29 [acceso 08 de junio de 2009] Disponible en: URL. <http://www.pubmed.org>

Boumpas DT, Austin HA, Vaughn EM, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimen of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992;340:741-745

Boumpas DT, Austin HA, Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 1: Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary, and hematologic disease. *Ann Intern Med* 1995;122:940-950

Boumpas DT and Balow JE. Outcome criteria for lupus nephritis trials. A critical overview. *Lupus* 1998; 7:622-629

Boumpas DT. Lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:55-57

Bumapradist S, Chung P, Peng A, et al. Outcomes of renal transplantation for recipients with lupus nephritis: analysis of the Organ Procurement and Transplantation Network database. *Transplantation* 2006;82:612-618

Cameron JS. Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:413-424

Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in Systemic Lupus Erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of 1,000 patients. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine Baltimore* 1999;78:167-175

Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: A comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:299-308



- Cervera R, Abarca-Costalago V, Abranovicz D, et al. Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millenium lessons from the "Euro-lupus Project". *Autoimmun Rev* 2006;5:80-86
- Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *New Engl J Med* 2004;350:971-980
- Contreras G, Tozman E, Nahar N, et al. Maintenance therapies for proliferative lupus nephritis: mycophenolate mofetil, azathioprine and intravenous cyclophosphamide *Lupus* 2005;14:s33-s38
- Chan RW-Y, Lai FM-M, Li EK-M, et al. Expression of chemokine and fibrosing factor messenger RNA in the urinary sediment of patients with lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2882-2890
- Chan TM. Preventing renal failure in patients with severe lupus nephritis. *Kidney Int* 2005;94:s116-119
- Chan TM, Li FK, Tang CS, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou nephrology study group. *N Engl J Med* 2000;343:1156-1162
- Chan TM, Tse KC, Tang CS, et al. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1076-1084
- Chelamcharla M, Javaid B, Baird BC, et al. The outcome of renal transplantation among systemic lupus erythematosus patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3623-3630
- Chelamcharla M, Baird BC, Shinab FS, et al. Factors affecting kidney-transplant outcome in recipients with lupus nephritis. *Clin Transplant* 2008;2:263-272
- Chrysochou C, Randhawa H, Reeve R, et al. Determinants of renal functional outcome in lupus nephritis. A single centre retrospective study. *Q J Med* 2008;101: 313-316
- Faurschou M, Starklint H, Halberg P, Jacobsen S. Prognostic factors in lupus nephritis: diagnostic and therapeutic delay increases the risk of terminal renal failure. *J Rheumatol* 2006;33:1563-1569.
- Ferro R, Medina F, Serracín D. Anti-dsDNA, Anti-Smith and Anti-La: risk factors and prognostic associated with lupus nephritis. *CIMEL* 2006;11:67-71

Fiehn C, Hajjar Y, Mueller K, et al. Improved clinical outcome of lupus nephritis during the past decade: Importance of early diagnosis and treatment. *Ann Rheum Dis* 2003;62:435-439

Fiehn, C. Early diagnosis and treatment in lupus nephritis: How we can influence the risk for terminal renal failure. *J Rheumatol* 2006;33:1464-1466

Font J, Ramos-Casals M, Cervera R, García-Carrasco M, et al. Cardiovascular risk factors and the long-term outcome of lupus nephritis. *Q J Med* 2001;94:19-26

Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, et al. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2004;43:197-208

García MA, Illera O y Zea O. Indicaciones de biopsia renal en el lupus eritematoso sistémico. *Medicine* 2000;8:1524-1527

Ginzler EM, Diamond HS, Weiner M, et al. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. I. Entry variables as predictors of prognosis. *Arthritis Rheum* 1982;25:601-611

Ginzler EM and Schorn K..Outcome and prognosis in Systemic Lupus Eythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1988;14:67-78

Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005;353:2219-2228

Goral S, Ynares C, Shappel SB, et al. Recurrent lupus nephritis in renal transplant recipients revisited it is no rare. *Transplantation* 2003;75:651-656

Gourley MF, Austin HA III, Scott D, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide alone or in combination in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Inter Med* 1996;125:549-557

Gordon C, Jayne D, Pusey C, et al. European consensus statement on the terminology used in the management of lupus glomerulonephritis. *Lupus* 2009;18:257-263

Grande JP and Balow JE. Renal biopsy in lupus nephritis. *Lupus* 1998;7:611-617

Grimbert P, Frappier J, Bedrossian J, et al. Long-term outcome of kidney transplantation in patients with systemic lupus erythematosus: a multicenter study. Groupe Cooperatif de Transplantation d'île de France. *Transplantation* 1998;66:1000-1003

Grootscholten C, Ligtenberg G, Hagen EC, et al. Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial. *Kidney Int* 2006;70:732-742

Grootscholten C, Bajema IM, Florquin S, et al. Treatment with cyclophosphamide delays the progression of chronic lesions more effectively than does treatment with azathioprine plus methylprednisolone in patients with proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:924-937

Gunnarsson I, Sundelin B, Jónsdóttir T, et al. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:1263-1272

Hiramatsu N, Kuroiwa T, Ikeuchi A, et al. Revised classification of lupus nephritis is valuable in predicting renal outcome with an indication of the proportion of glomeruli affected by chronic lesions. *Rheumatology* 2008;47:702-707

Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter]. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725

Houssiau FA, Vasconcelos C, D´Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2121-2131

Houssiau FA. Management of lupus nephritis: An update. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2694-2704

Houssiau FA, Vasconcelos C, D´Cruz David, et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:3934-3940

Houssiau FA, Vasconcelos C, D´Cruz D, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis trial comparing low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* (serial online) 2009; Jan 20 [acceso 08 de junio de 2009] Disponible en: URL. <http://www.pubmed.org>

Howie AJ, Turhan N, Adu D. Powerful morphometric indicator of prognosis in lupus nephritis. *Q J Med* 2003;96:411-20

Illei GG, Austin HA III, Crane M, et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 2001;135:248-257

Johnson H, Nived O, Sturfelt G, et al. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a defined population using multiple sources of retrieval. *Br J Rheumatol* 1990;29:185-188

Kapitsinou PP, Boletis JN, Skopouli FN, et al. Lupus nephritis: treatment with mycophenolate mofetil. *Rheumatology* 2004;43:377-380

Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, et al. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis* 2000;35:904-914

Korbet SM, Schwartz MM, Evans J, et al. Severe lupus nephritis: Racial differences in presentation and outcome. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:244-254

Kumar A. Indian Guidelines on the management of systemic lupus erythematosus. *J Indian Rheumatol Assoc* 2002;10:80-96

Lu F, Tu Y, Peng X, et al. A prospective multicentre study of mycophenolate mofetil combined with prednisolone as induction therapy in 213 patients with active lupus nephritis. *Lupus* 2008;17:622-629

Manger K, Manger B, Repp R, et al. Definition of risk factors for death, end stage renal disease, and thromboembolic events in a monocentric cohort of 338 patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2002;61:1065-1070

Masood S, Jayne D and Karim Y. Beyond immunosuppression –challenges in the clinical management of lupus nephritis. *Lupus* 2009;18:106-115

Melander C, Sallée M, Trolliet P, et al. Rituximab in severe lupus nephritis: Early B – cell depletion affects long-term renal outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:579-587

Miranda JM, Sánchez MA, Saavedra MA, et al. Glomerulonefritis lúpica: correlación entre resultados del examen general de orina, proteinuria de 24 horas y datos histopatológicos. *Rev Med IMSS* 2004;42:117-124

Mok CC, Ying KY, Tang S, et al. Predictors and outcome of renal flares after successful cyclophosphamide treatment for diffuse proliferativa lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2559-2568

Mok CC, Tong KH, To CH, et al. Tacrolimus for induction therapy of diffuse proliferativa lupus nephritis: An open-labeled pilot study. *Kidney Int* 2005;68:813-817

Moore RA and Derry S. Systematic review and meta-analysis of randomized trials and cohort studies of mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R182

Moroni G, et al. “Nephritis flares” are predictors of bad long-term renal outcome in lupus nephritis. *Kidney Int* 1996, 56:2047-2063

Moroni G, Ventura D, Riva P, et al. Antiphospholipid antibodies are associated with an increased risk for chronic renal insufficiency in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2004;43:28-36

Moroni G, Doria A, Mosca M, et al. A randomized pilot trial comparing cyclophosphamide and azathioprine for maintenance therapy in diffuse lupus nephritis over four years. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;9:25-32

Moroni G, Quaglani S, Gaileli B. The long-term outcome of 93 patients with proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:253-259

Moroni G, Radice A, Gammarresi G, et al. Are laboratory tests useful for monitoring the activity of lupus nephritis? A 6-year prospective study in a cohort of 228 patients with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:234-237

Nath KA. Tubulointerstitial changes as a major determinant in the progression of renal damage. *Am J Kidney Dis* 1992;20:1-17

Nezhad ST, Sepaskhah R. Correlation of clinical and pathological findings in patients with lupus nephritis: a five-year experience in Iran. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008;19:32-40

Oates J. Renal biopsy at the onset of clinical lupus nephritis: Can it yield useful information? *J Rheumatol* 2007;34:256-258

Patel M, Clarke AM, Bruce IN, et al. The prevalence and incidence of biopsy-proven lupus nephritis in the UK. Evidence of an Ethnic Gradient. *Arthritis Rheum* 2006;54:2963-2969

Petri M, Genovese M, Engle E, et al. Definition, incidence and clinical description of flare in systemic lupus erythematosus: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 1991;34:937-944

Pistiner M, Wallace DJ, Nessim S, et al. Lupus Erythematosus in the 1980s: A survey of 570 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1991;21:55-64

Ponticelli C and Moroni G. Renal transplantation in lupus nephritis. *Lupus* 2005;14:95-98

Rahman P, Gladman DD, Ibáñez D, et al. Significance of isolated hematuria and isolated pyuria in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001;10:418-423

Ramírez JG, Cejas PC, Rubio ER, et al. Tratamiento de inducción en la nefritis lúpica Tipo IV. *Semin Fund Esp Reumatol* 2008;9:105-110

Ravirajan CT, Rowse L, MacGowan JR, et al. An analysis of clinical disease activity and nephritis-associated serum autoantibody profiles in patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Rheumatology* 2001;40:1405-1412

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; 54:421-432

Rovin BH, Birmingham DJ, Nagaraja HN, et al. Biomarker discovery in human SLE nephritis. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* 2007;65:187-193

Sabry A, Abo-Zenah H, Medhat T, et al. A comparative study of two intensified pulse cyclophosphamide remission-inducing regimens for diffuse proliferative lupus nephritis: an Egyptian experience. *Int Urol Nephrol* 2009;41:153-161

Schwartz MM, Korber SM and Lewis EJ. The prognosis and pathogenesis of severe lupus glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1298-1306

Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN 103. Diagnosis and management of chronic kidney disease. A national clinical guideline, 2008 disponible en: <http://www.sign.ac.uk>

Seshan SV, Jennette Ch. Renal disease in systemic lupus erythematosus with emphasis on classification of lupus glomerulonephritis. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:233-248

Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. *BMJ* 1999; 3:18:593-59

Shemesh O, Goheca I, Krris JP, Myers DB. Limitations of creatinine as a infiltration marker in glomerulonephritis patients. *Kidney Int* 1985;28:830-838

Shur PH: Clinical Features in SLE. In Kekkey WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB (eds): *Textbook of Rheumatology*. Philadelphia WB Saunders Company, 1993)

Silva FL, Andréu SJ y Ginzler EM. Tratamiento de la nefritis lúpica. *Reumatol Clin* 2008;4:140-151

Smith KGC, Jones RB, Burns SM, et al. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis. Remission, relapse, and re-treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:2970-2982

Stone JH. End-stage renal disease in lupus disease activity, dialysis and the outcome of transplantation. *Lupus* 1998;7:687-694

Suría S and Checa M. Mycophemolate mofetil in the treatment of lupus nephritis, in patients with failure, intolerance or relapses after treatment with steroids and cyclophosphamide. *Nefrologia* 2007;27:460-465

Tang H, Chelamcharla M, Baird BC, et al. Factors affecting kidney-transplant outcome in recipients with lupus nephritis. *Clin Transplant* 2008;22:263-72

Tumlin J. Lupus Nephritis. Histology, Diagnosis, and Treatment. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* 2008;66:188-194

VanBruggen MCJ, Kramers C, Algreen B, et al. Nucleosomes and histones are present in glomerular deposits in human lupus nephritis. *Nephrol Dial Transpl* 1997;12:57-66

Varela D-C, Quintana G, Somers EC, et al. Delayed lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1044-1046

Vigna-Perez M, Hernández-Castro B, Paredes-Saharopulos O, et al. Clinical and immunological effects of Rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R83. Epub 2006 May 5.

Wallace DJ, Podell T, Weiner JM, et al. Lupus nephritis. Experience with 230 patients in a private practice from 1950 to 1980. *Am J Med* 1982; 72: 209-220

Walsh M, James M, Jayne D, et al. Mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Nephrol* 2007;2:968-975

Wang HY, Cui TG, Hou FF, et al. Induction treatment of proliferative lupus nephritis with leflunomide combined with prednisone: a prospective multi-centre observational study. *Lupus* 2008;17:638-644

Weening JJ, D'agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:241-250

Whittier WL, Korbet SM. Renal biopsy: update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13:661-665

Yee, CS, Gordon C, Dostal C, et al. EULAR randomized controlled trial of pulse cyclophosphamide and methylprednisolone versus continuous cyclophosphamide and prednisolone followed by azathioprine and prednisolone in lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2003;63:525-529

Yu TM, Chen YH, Lan JL, et al. Renal outcome and evolution of disease activity in Chinese lupus patients after renal transplantation. *Lupus* 2008;17:687-694

Zhang FS, Nie YK, Jin XM, et al. The efficacy and safety of leflunomide therapy in lupus nephritis by repeat kidney biopsy. *Rheumatol Int* (serial online) 2009; Jan 25 [acceso 08 de junio de 2009] Disponible en: URL. <http://www.pubmed.org>

Zhu B, Chen N, Lin Y, et al. Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1933-1942



## 8. Agradecimientos

El grupo de trabajo manifiesta su sincero agradecimiento a quienes hicieron posible la elaboración de esta guía, por contribuir en la planeación, la movilización de los profesionales de salud, la organización de las reuniones y talleres, la integración del grupo de trabajo, la realización del protocolo de búsqueda y la concepción del documento, así como su solidaridad institucional.

| <b>Instituto Mexicano de Seguro Social / IMSS</b> |  |
|---|--|
| <b>NOMBRE</b>                                     | <b>CARGO/ADSCRIPCIÓN</b>   |
| Sr. Carlos Hernández Bautista                     | Mensajería<br>División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE                                   |
| Lic. Cecilia Esquivel González                    | Edición<br>División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE<br>(Comisionada UMAE HE CMN La Raza) |

## 9. Comité Académico

**Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad/ CUMAE**  
**División de Excelencia Clínica**  
**Instituto Mexicano del Seguro Social/ IMSS**

|  |  |
|--|--|
| Dr. Mario Madrazo Navarro                | Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad                         |
| Dr. Arturo Viniegra Osorio               | Jefe de División   |
| Dra. Laura del Pilar Torres Arreola      | Jefa de Área de Desarrollo de Guías de Práctica Clínica                      |
| Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores   | Jefa de Área de Innovación de Procesos Clínicos                              |
| Dra. Rita Delia Díaz Ramos               | Jefa de Área de Proyectos y Programas Clínicos                               |
| Dr. Rodolfo de Jesús Castaño Guerra      | Encargado del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica |
| Dra. María Luisa Peralta Pedrero         | Coordinadora de Programas Médicos  |
| Dr. Antonio Barrera Cruz                 | Coordinador de Programas Médicos   |
| Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro    | Coordinadora de Programas Médicos  |
| Dra. Aidé María Sandoval Mex             | Coordinadora de Programas Médicos  |
| Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez    | Coordinadora de Programas Médicos  |
| Dra. Yuribia Karina Millán Gámez         | Coordinadora de Programas Médicos  |
| Dr. Carlos Martínez Murillo              | Coordinador de Programas Médicos   |
| Dra. María Antonia Basavilvazo Rodríguez | Coordinadora de Programas Médicos  |
| Dr. Gonzalo Pol Kippes                   | Comisionado a la División de Excelencia Clínica                              |
| Lic. María Eugenia Mancilla García       | Coordinadora de Programas de Enfermería                                      |
| Lic. Héctor Dorantes Delgado             | Analista Coordinador   |