

NEFRITIS LÚPICA

UN ENFOQUE TERAPÉUTICO

DR. HERNAN TRIMARCHI

**LA ENFERMEDAD RENAL CONTINÚA SIENDO UNA
CAUSA IMPORTANTE DE MORBI-MORTALIDAD
EN EL PACIENTE CON LUPUS (Cx:70-90% vs Hx:100%)**

**LA SEVERIDAD DE LA NEFROPATÍA LÚPICA SE VE
CON MAYOR FRECUENCIA EN PEDIATRÍA,
RAZA NEGRA Y ANOMALÍAS GENÉTICAS EN LOS
RECEPTORES F_c DE LAS INMUNOGLOBULINAS**

PATOLOGÍA - CLASIFICACIÓN

**LOS DEPÓSITOS SE PUEDEN ENCONTRAR A LO LARGO
DE LOS TÚBULOS, DE LOS VASOS, EN EL INTERSTICIO
Y EN LOS GLOMÉRULOS**

**LA AFECTACIÓN DE CADA UNO DE ESTOS 4
COMPONENTES HISTOLÓGICOS ES MUY VARIABLE**

NEFRITIS LÚPICA

GLOMÉRULONEFRITIS

INFILTRADOS INFLAMATORIOS TÚBULO-INTERSTICIALES

VASCULOPATÍA NECROTIZANTE NO INFLAMATORIA

VASCULITIS

MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA

SINDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO

GLOMÉRULONEFRITIS

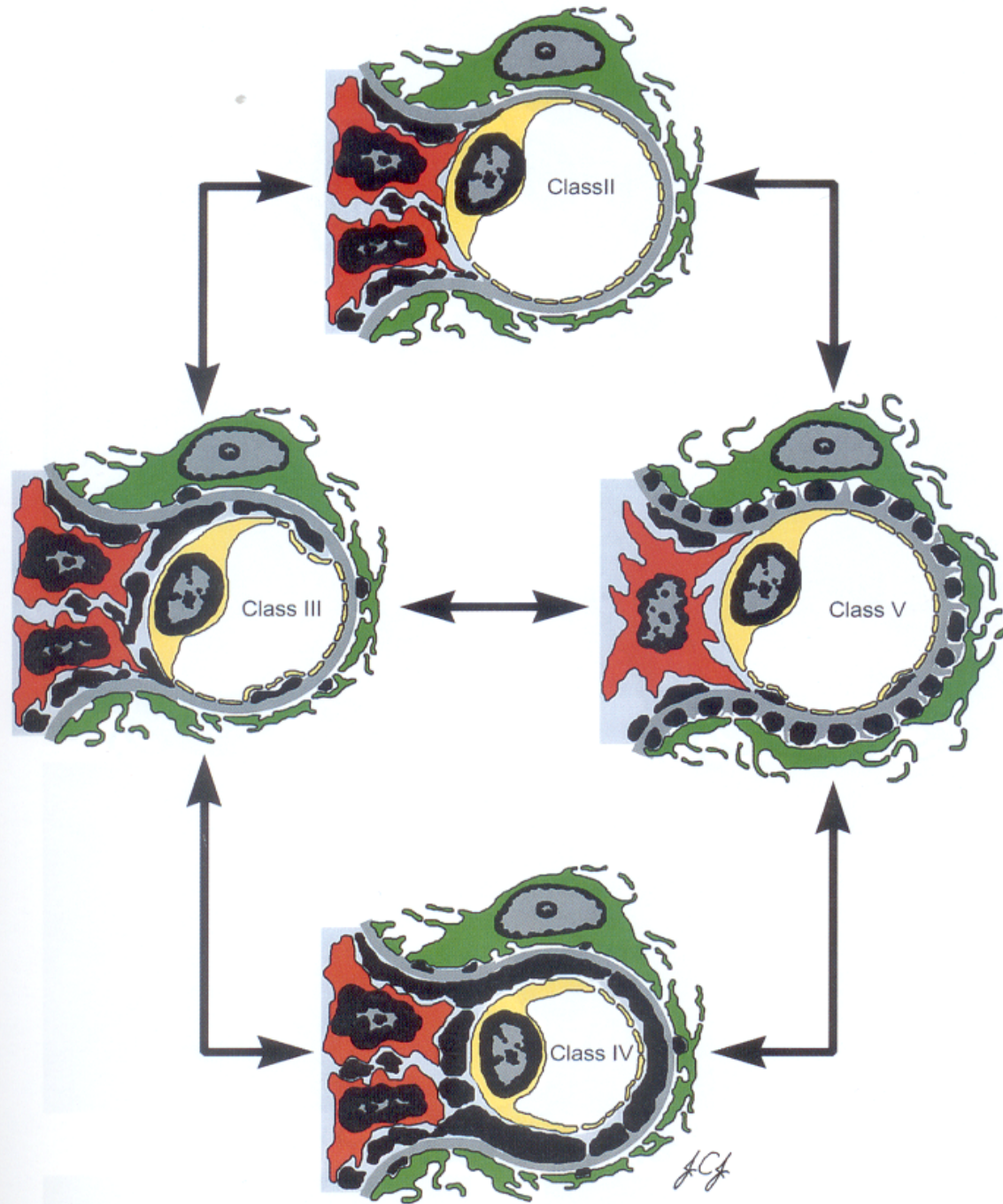
**LAS VARIANTES HISTOLÓGICAS DE LAS
GLOMÉRULONEFRITIS PUEDEN TRANSFORMARSE
DE UNA CLASE A OTRA**

**LAS ENTIDADES MIXTAS SON DIFÍCILES DE
CLASIFICAR**

**A MENUDO NO EXISTEN PATRONES CLAROS DE
PREDOMINANCIA DE UNA LESIÓN**

**MIENTRAS LA BIOPSIA RENAL ES INDISCUTIBLE PARA
PREDECIR LA SOBREVIDA RENAL A LARGO PLAZO**

**AUN EXISTE GRAN DEBATE EN LA ORIENTACIÓN DE
LA CLASIFICACIÓN DE LA OMS,
EN EL ÍNDICE DE ACTIVIDAD AGUDO Y CRÓNICO DEL
NIH,
U OTROS RASGOS QUE MEJOR PUEDAN DETERMINAR
EL PRONÓSTICO**



LESIONES ACTIVAS

**HIPERCELULARIDAD ENDOCAPILAR C/S INFILTRACIÓN
LEUCOCITARIA Y DISMINUCIÓN DE LUZ CAPILAR**

CARIORREXIS

NECROSIS FIBRINOIDE

RUPTURA DE LA MEMBRANA BASAL GLOMERULAR

SEMILUNAS

ASAS DE ALAMBRE (DEPÓSITOS SUBENDOTELIALES)

TROMBOS HALINOS

LESIONES CRÓNICAS

ESCLEROSIS GLOMERULAR

ADHERENCIAS FIBROSAS

SEMILUNAS FIBROSAS

MAL PRONÓSTICO

HALLAZGOS HISTOLÓGICOS

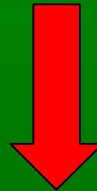
TIPO III O TIPO IV

**ALTO ÍNDICE COMBINADO DE LESIONES
AGUDAS (>7/24) Y DE LESIONES CRÓNICAS (>3/12)**

SEMILUNAS

LESIONES VASCULARES O TÚBULOINTERSTICIALES

SINDROME NEFRÓTICO
MAYOR ACTIVACIÓN TUBULAR (MØ)
ANTI-CD40 +
ICAM-1 +



PEOR SOBREVIDA RENAL

**BREVE RESEÑA HISTÓRICA
DEL TRATAMIENTO
DE LA NEFRITIS LÚPICA**

**MAYOR EFICACIA DE ALTAS DOSIS DE PREDNISONA
RESPECTO A BAJAS DOSIS PARA EL TRATAMIENTO
DE LA NEFRITIS LÚPICA PROLIFERATIVA DIFUSA.**

**TAL ENFOQUE NO PODÍA CONTROLAR
LA PROGRESIÓN DE LA NEFRITIS
Y SE ASOCIABA A UNA ALTA MORBIMORTALIDAD**

Pollak VE et al. J Lab Clin Med 1964; 63: 537-550

ES POR ELLO QUE SE DECIDE AGREGAR AL ESQUEMA:

CICLOFOSEFAMIDA O AZATIOPRINA

PARA REDUCIR

LAS DOSIS Y LOS EFECTOS DE LOS ESTEROIDES

Y PARA

ENLENTECER LA PROGRESIÓN

DE LA ENFERMEDAD RENAL

**UN META-ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS REALIZADOS
DEMOSTRÓ QUE EL RIESGO DE INSUFICIENCIA RENAL
Y DEL REQUERIMIENTO DE DIÁLISIS DISMINUÍA
PERO
LA ADICIÓN DE INMUNOSUPRESORES NO DISMINUÍA
EL ÍNDICE DE MORTALIDAD**

Felson DT et al. N Engl J Med 1984; 311: 1528-1533

NIH

107 pacientes

prednisona

azatioprina
+ CY vo

Prednisona
+ CY vo

Prednisona
+ CY iv

Prednisona
+ azatioprina

MAYOR SOBREVIVENCIA A LOS 10 AÑOS respecto a prednisona

IDEM RESPECTO AL RESTO

Austin HA et al. N Engl J Med 1986; 314: 614-619

NIH

**ENTONCES LOS CENTROS COMENZARON A USAR
PULSOS DE CY iv EN ASOCIACIÓN CON CORTICOIDES vo.**

**EN 2 ENSAYOS POSTERIORES LA NIH CONFIRMÓ LA
VALIDEZ DE ESTE ENFOQUE Y DEMOSTRÓ QUE LA
EFICACIA PODÍA MEJORARSE CON PULSOS DE
METILPREDNISOLONA.**

Gourley MF et al. Ann Intern Med 1996; 125: 549-557

Illei GG et al. Ann Intern Med 2001; 135: 248-257

NIH

	MPS IV	CY IV	AMBAS	
	1/mes x 1 año	1/mes x 6 m + cada 3 meses		
REMISIÓN	29%	62%	85%	
TOXIC. A CORTO			+++	
TOXIC. A LARGO	=	=	=	

Gourley et al. Ann Int Med 1996; 125: 554-557

LOS EFECTOS COLATERALES NO ERAN MENORES

INSUFICIENCIA GONADAL

SEPSIS

NECROSIS AVASCULAR

ALGUNOS OPTARON POR UN ESQUEMA DISTINTO:

INDUCCIÓN CON 3 BOLOS DE CORTICOIDE iv +

CY v0 POR 4 SEMANAS

Y LUEGO PASAR A

CORTICOIDES v0 A BAJAS DOSIS

CON AZATIOPRINA.

Ponticelli C et al. Clin Nephrol 1987; 28: 263-271

Cameron S. J Am Soc Nephrol 1999; 10: 413-424

CY + CORTICOIDES MEJORÓ LA SOBREVIVENCIA RENAL PERO NO DISMINUYÓ LA MORTALIDAD

AZATIOPIRINA + CORTICOIDES MEJORÓ LA MORTALIDAD PERO NO MEJORÓ LA SOBREVIVENCIA RENAL

Flanc RS et al. Am J Kidney Dis 2004; 43: 197-208

**NO OBSTANTE, EN GRAL SE USAN LOS PULSOS
DE CY iv CON BOLOS DE CORTICOIDES
COMO TRATAMIENTO STANDARD DE LA
NEFRITIS LÚPICA CLASE IV**

**6 PULSOS MENSUALES
6 + 3 PULSOS MENSUALES**

BOLOS TRIMESTRALES

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

INMUNOSUPRESORES

Azatioprina

Micofenolato

Ciclosporina

IECAS + ARA II

CICLOSPORINA

**UTIL EN NEFROPATÍA MEMBRANOSA
ASOCIADA A BAJAS DOSIS DE CORTICOIDES**

**UTIL COMO TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO
LUEGO DE LA NEGATIVIDAD DE LA PROTEINURIA
CON CORTICOIDES + CY**

Hu W et al. Clin Med 2003; 116: 1827-1830

Hallegua D et al. Lupus 2000; 9: 241-251

Tam LS et al. QJM 1998; 91: 573-580

MICOFENOLATO

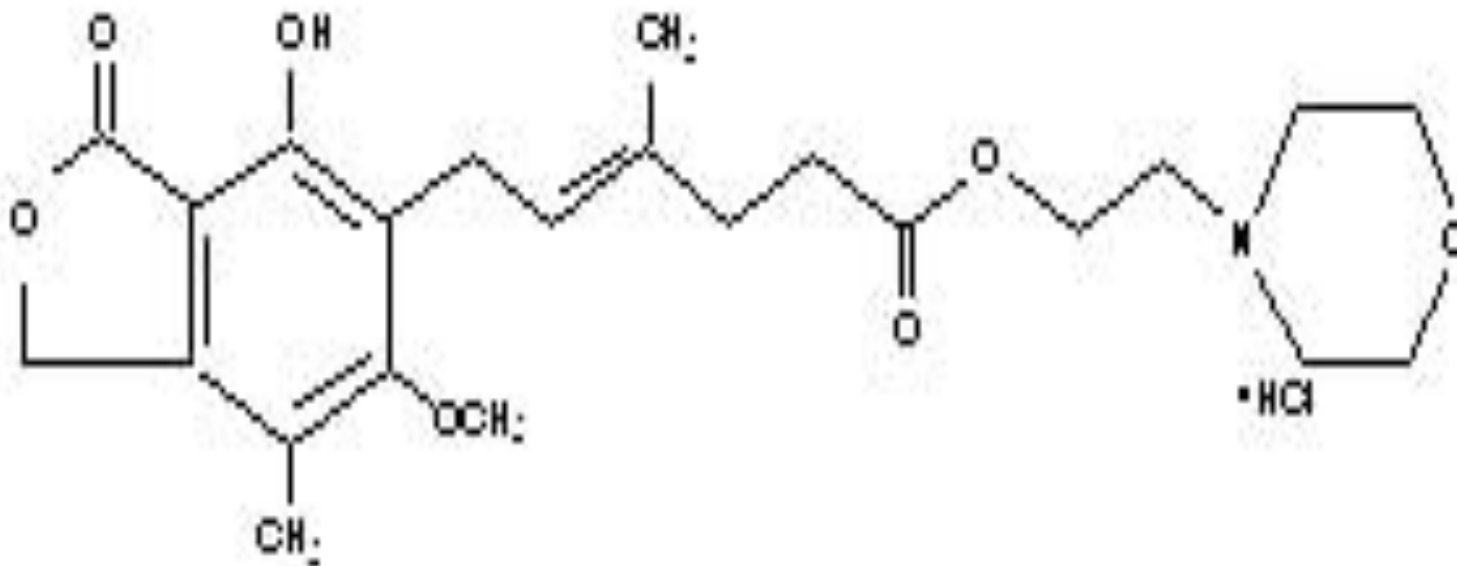
MICOFENOLATO mofetil

MICOFENOLATO sódico



ACIDO MICOFENÓLICO

MICOFENOLATO MOFETIL



ACIDO MICOFENÓLICO

Aislado en 1913 por Alsberg y Black del *Penicillium stoloniferum*.

Ácido orgánico débil, liposoluble.

Una vez absorbido, se metaboliza en hígado a metabolito glucurónido,

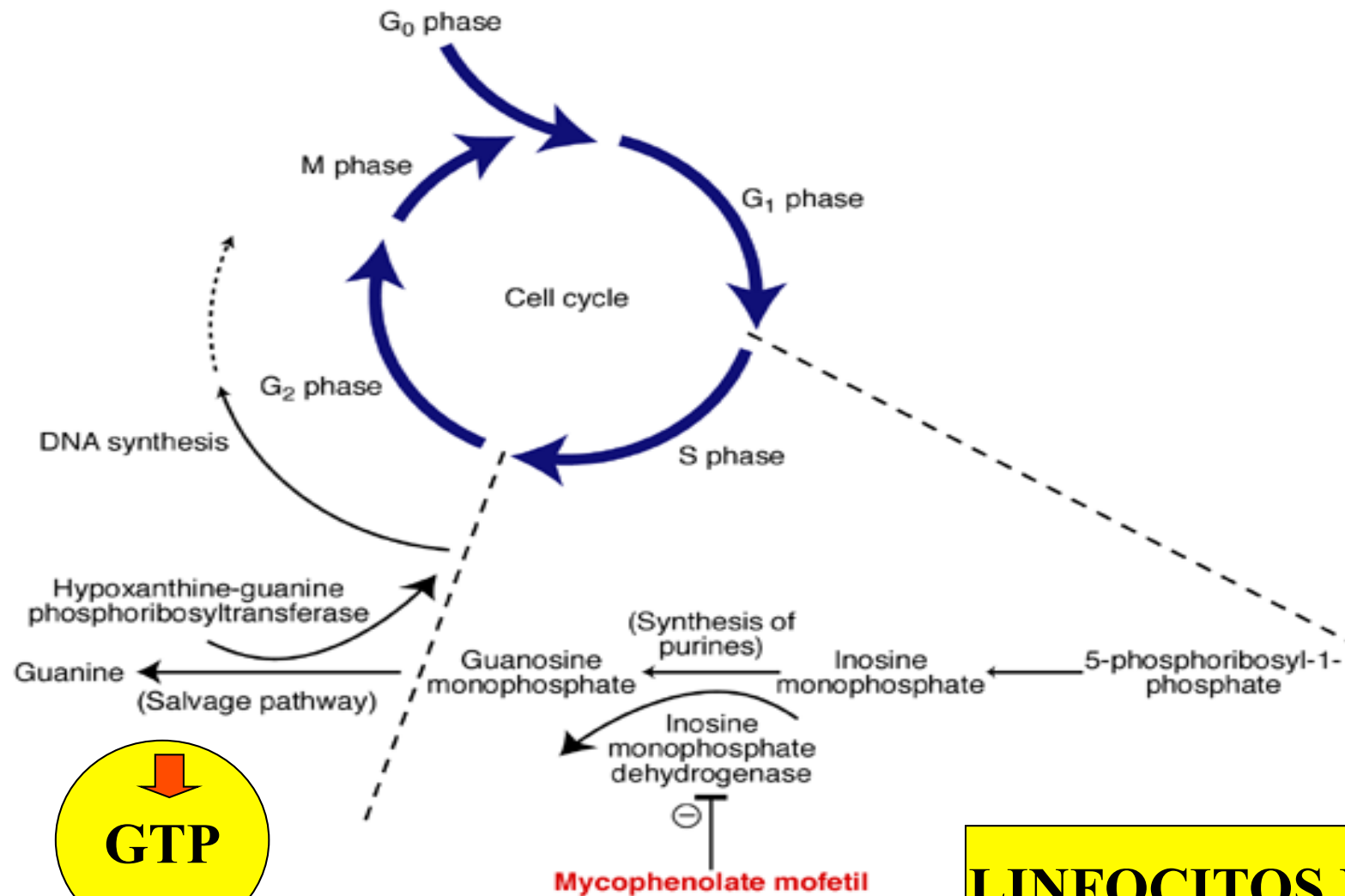
que es incapaz de atravesar la mayoría de las membranas celulares.

Es eliminado por el riñón.

Evaluated en la década del '70 para el tratamiento de la psoriasis

*Gomez EC et al. Efficacy of MPA for the treatment of psoriasis:
J Am Acad Dermatol 1979; 1: 531-7*

MICOFENOLATO



GTP

Mycophenolate mofetil

LINFOCITOS B
LINFOCITOS T

Mechanism of action of mycophenolate mofetil

Expert Reviews in Molecular Medicine © 2000 Cambridge University Press

**Algunos estudios piloto demostraron la eficacia del MMF en
pacientes con nefritis lúpica que no respondieron
a otros tratamientos**

Dooley MA et al. J Am Soc Nephrol 1999; 10: 833-839

Kingdom EJ et al. Lupus 2001; 10: 606-611

ESTUDIO PROSPECTIVO, 42 PACIENTES CON TIPO IV

	MMF vo + MPS vo	CY vo + MPS vo
MMF: 2 g/d	1 AÑO	6 MESES
		AZATIOPRINA X 6 MESES
REMISIONES	81 %	76%
RECAIDAS	15%	11%
REMISIONES PARCIALES	14%	14%
Eventos adversos	+	+++

59 pacientes con nefritis lúpica III o IV

1 a 3 años

4 a 7 pulsos mensuales de CY 0.5 a 1 g/m² + MPS

CY iv cada 4 meses

Azatioprina 1 a 3 mg/kg/d

MMF 0.5 a 3 g/d

4 fallecieron

1 falleció

3 ESRD

1 ESRD

1 ESRD

Contreras G et al. N Engl J Med 2004; 350: 971-980

**TASA DE SOBREVIVENCIA LIBRE DE EVENTOS
DE INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA TERMINAL
O DE MUERTE
A LOS 72 MESES**



MMF 0.5 a 3 g/d

Azatioprina 1 a 3 mg/kg/d



CY iv cada 4 meses

Contreras G et al. N Engl J Med 2004; 350: 971-980

**TASA DE SOBREVIVENCIA LIBRE DE RECAÍDAS,
DE HOSPITALIZACIÓN Y COMPLICACIONES
A LOS 72 MESES**



MMF 0.5 a 3 g/d

Azatioprina 1 a 3 mg/kg/d



CY iv cada 4 meses

Contreras G et al. N Engl J Med 2004; 350: 971-980

44 TIPO IV
50% NEGROS
4 AÑOS F-UP

54 PACIENTES CY iv X 4 A 7 MESES

(87%)

CY iv / 3 MESES

AZATIOPRINA vo

MMF vo

RECAÍDAS

43%

20%

8%

Contreras et al. Clin Nephrol 2002; 57: 95-107

MMF vs CY

*39 membranosa
22 proliferativa focal
79 proliferativa difusa*

1 – 3 g/día



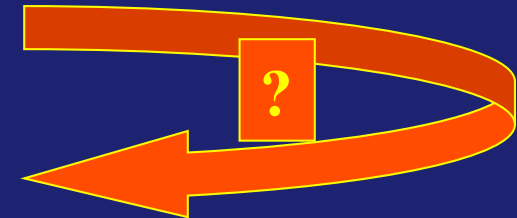
0.5 – 1 g/m²

sCr normal

REMISIONES COMPLETAS

22.5%

5.8%



REMISIONES PARCIALES

29.6%

24.6%

<<< INFECCIONES >>>

Ginzler EM et al. N Engl J Med 2005; 353: 2219-2228

**DEBERÍA PREFERIRSE EL MMF
A OTROS TRATAMIENTOS
COMO DROGA DE INDUCCIÓN?**

Farmacocinética del MMF...

**ES SUPERIOR EL MMF
A LA AZATIOPRINA
COMO DROGA DE MANTENIMIENTO?**

**CUALES SON LAS DOSIS DE MMF
PARA INDUCCIÓN
Y PARA MANTENIMIENTO?**

SE PUEDE SUSPENDER EL CORTICOIDE USANDO MMF?

RITUXIMAB

**Mab dirigido contra CD20, una fosfoproteína expresada en
Casi todas las células B, excepto en los plasmocitos y en células T**

*Thatayatikom A, White AJ. Rituximab: A promising therapy in SLE.
Autoimmunity Rev 2006; 5: 18-24*

375 mg/m² semanas por 2 a 4 semanas

Depleción células B en 3 semanas y efecto duradero

**20 casos: 6 remisión completa,
8 remisión parcial
6 sin respuesta**

RITUXIMAB

Resultados prometedores

Heterogeneidad clínica en la revisión

Diferentes dosis

Tratamientos agresivos inmunosupresores concomitantes

**Una adecuada interpretación de los resultados es difícil:
Se necesita de ensayos controlados doble-ciego**

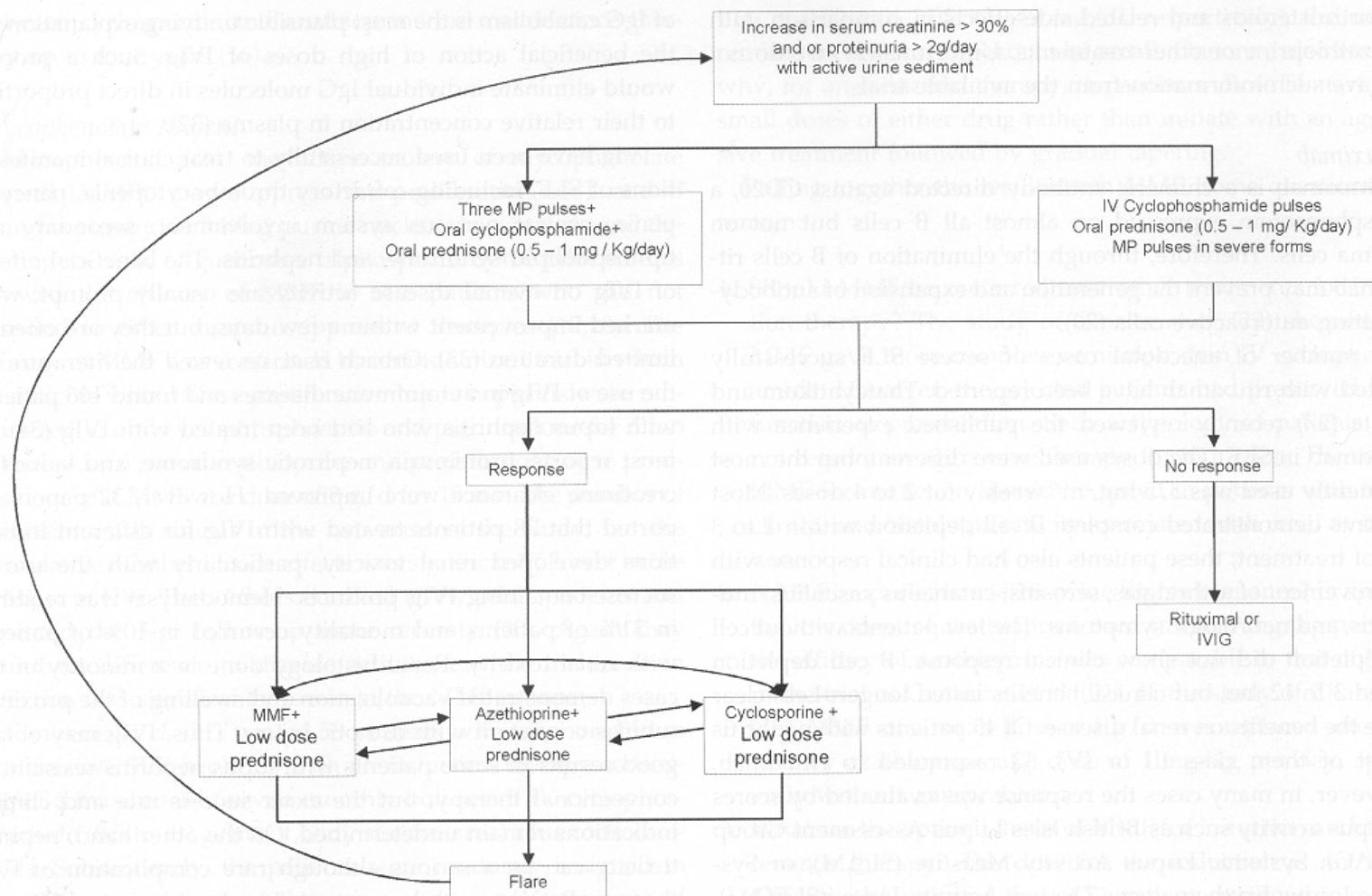


Figure 1. Proposed therapeutic options in patients with lupus nephritis and severe renal involvement at presentation or at renal flares. In patients with normal renal function the treatment of induction or flares may also consist of mycophenolate mofetil and oral prednisone. MP, methylprednisone; IVIg, intravenous immunoglobulins; MMF, mycophenolate mofetil.

TRATAMIENTO

**LA FIBROSIS INTERSTICIAL RENAL Y LA
CICATRIZ SEGMENTARIA GLOMERULAR
SON PARCIALMENTE REVERSIBLES,
CON DISMINUCIÓN DEL GRADO DE PROTEINURIA
O NORMALIZACIÓN DE LA CREATININA**

Hill et al. Kidney Int 2002; 61: 2176-2186

MUCHAS GRACIAS