

# Primer Consenso Argentino sobre Diagnóstico y Tratamiento de la Nefropatía Lúpica

Sociedad Argentina de Reumatología y Sociedad Argentina de Nefrología

## Introducción

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad compleja, multifactorial con un importante componente genético y mecanismos autoinmunes inflamatorios capaces de generar lesión aguda y daño permanente<sup>1</sup>. Este último no solo es mediado por la enfermedad en sí misma sino por consecuencias no deseadas de los tratamientos indicados.

La enfermedad renal por LES en la población Latinoamericana como forma de inicio de la enfermedad es tan baja como el 5,3%, pero evolutivamente se presenta en alrededor del 50% de los pacientes, independientemente del sexo o la edad de los mismos<sup>2</sup>.

Como ha sido demostrado por investigadores argentinos, el compromiso renal está estrechamente relacionado con el desarrollo de daño permanente en Lupus desde el primer año del diagnóstico de la enfermedad, siendo la proteinuria persistente la manifestación predominante, seguida por la disminución del clearance de creatinina (Cassano G y colaboradores).

El manejo de estos pacientes se basa, por lo general, en la experiencia de reumatólogos y nefrólogos experimentados en el tema, lo que redundaría en la diferencia de criterios entre los centros y los médicos tratantes.

El Grupo de Estudio de Lupus de la Sociedad Argentina de Reumatología y la Sociedad Argentina de Nefrología han generado este consenso con el objeto de recomendar normas de diagnóstico y tratamiento en la práctica clínica para los pacientes con LES y compromiso renal.

La unidad de criterios y el consenso basado en estudios publicados y analizados según el grado de evidencia, así como, en los casos que fuera necesario, la opinión de los expertos intervinientes, debiera redundar en la optimización de la tarea asistencial así como maximizar el beneficio para los pacientes.

## Metodología

La metodología empleada incluyó una discusión entre expertos en el tema, para definir el foco del consenso, la población blanco y la definición operacional de los términos, seguida de la revisión de la evidencia aportada por la literatura, combinada con la opinión de los expertos cuando fuera necesaria, de forma tal de arribar por consenso a un grupo de recomendaciones.

### *Comité de expertos y selección de las preguntas*

Se incluyeron expertos Reumatólogos, Nefrólogos y Anatomopatólogos.

Los Reumatólogos expertos fueron seleccionados por el grupo de estudio de Lupus de la Sociedad Argentina de Reumatología en base a los antecedentes de trabajos y publicaciones relacionadas. Los expertos Nefrólogos fueron seleccionados en base a lo sugerido por la Sociedad Argentina de Nefrología, considerando los antecedentes de trabajos y publicaciones relacionadas con el lupus. Los expertos Anatomopatólogos fueron invitados por los Nefrólogos o Reumatólogos en base al conocimiento personal de su experiencia en Nefropatía Lúpica. Finalmente aceptaron participar: 26 Reumatólogos, 9 Nefrólogos y 3 Anatomopatólogos.

Todos los participantes enviaron sugerencias acerca de los puntos sobre los que se focalizaría el consenso, proposiciones relacionadas con el manejo de la nefritis lúpica, y la población blanco de las recomendaciones. En base a estas sugerencias, se elaboró una lista de potenciales tópicos de interés y preguntas a contestar por el consenso que fueron discutidas en una sola ronda mediante la técnica de Delphi, reduciendo el número de proposiciones finales predefinidas a trece.

Los tópicos seleccionados fueron:

- Definición de actividad
- Definición de remisión

## Correspondencia

E-mail: mercedesgarcia16@gmail.com

**Tabla 1.** Resumen de las recomendaciones basadas en la evidencia y opinión de expertos.

Aspecto	Recomendación	Fuerza de la recomendación
Definición de actividad	No se recomienda ninguna forma en especial de definición de actividad de la nefropatía lúpica. Es importantes, sin embargo, establecer si la enfermedad renal está activa y pueden utilizarse cualquiera de las definiciones aceptadas en la literatura.	D
Definición de remisión	El clearance de creatinina y/o la creatinina sérica y la proteinuria deben ser utilizados para evaluar remisión de la nefritis lúpica. El valor de corte de proteinuria para definir remisión queda librado a la decisión del médico tratante basado en sus conocimientos y experiencia.	D
Definición de brote o recaída	Para la definición de brote o recaída deben utilizarse los hallazgos del sedimento urinario, valor de proteinuria y clearance de creatinina o creatinina sérica. Los valores de corte de estos parámetros deberán ser elegidos por los médicos tratantes en base a sus conocimientos y experiencia.	D
Definición de respuesta al tratamiento	Los parámetros de funcionalidad renal para definir remisión deben ser el clearance de creatinina y la creatinina sérica. Los parámetros que se deben utilizar para definir respuesta al tratamiento son: tasa de filtrado glomerular, proteinuria, tasa proteinuria/creatininuria, sedimento urinario.	D
Biopsia renal	Se recomienda efectuar la biopsia renal en aquellos pacientes en los que aparece alteración del sedimento urinario o caída del filtrado o proteinuria no explicable por otra causa. Se recomienda no realizar biopsia renal en pacientes con diátesis hemorrágicas, HTA severa descontrolada e imposibilidad del paciente para cooperar. La biopsia renal debe ser realizada bajo guía ecográfica por un Nefrólogo o Radiólogo entrenado, contando con la presencia de un patólogo. La biopsia renal debe evaluarse con microscopia óptica e inmunofluorescencia y, en el caso en que estas evaluaciones no sean concluyentes, debe realizarse microscopia electrónica. Deben informarse en la biopsia renal los índices de actividad y cronicidad. Se recomienda rebiopsiar en caso de recaída durante el tratamiento de mantenimiento y en caso de no respuesta al tratamiento de inducción de la remisión. No se recomienda realizar nueva biopsia en forma sistemática luego de los períodos de inducción o mantenimiento.	D
Definición de tratamiento de inducción-fracaso de la inducción	Se recomienda definir inducción como el período de terapéutica intensiva que tiene por objeto lograr una respuesta clínica significativa y sostenida en un paciente con enfermedad activa. Se recomienda definir fracaso a la inducción a la falta de respuesta a dicho tratamiento.	D
Tratamiento de inducción GN I-II	Se recomienda tratar la glomerulonefritis lúpica tipo I-II con medidas de sostén (tratamiento de la hipertensión, etc.) y corticoides.	D
Tratamiento de inducción GN III-IV	El tratamiento de la GMN III/IV debe ser individualizado, teniendo en cuenta la opinión del paciente. Se recomienda como tratamiento inicial la ciclofosfamida (CFM) EV, junto con corticoides, en dosis de 0,75-1g/m <sup>2</sup> pulsos mensuales x 6 o pulsos de 500 mg cada 15 días x 6. En caso de mujer u hombre en edad fértil con deseos de concepción y GMN III/IV, se prefiere el uso de micofenolato 2-3 g/día o ciclofosfamida EV 500 mg cada 15 días x 6, junto con corticoides, antes que dosis más altas de ciclofosfamida EV.	B

**Tabla 1.** Resumen de las recomendaciones basadas en la evidencia y opinión de expertos (cont.)

Tratamiento de inducción GN VI	El tratamiento de la glomerulonefritis tipo VI queda librado al médico, no efectuando este consenso ninguna recomendación especial.	D
Tratamiento de inducción GN V	La GN tipo V debe incluir el uso de esteroides a dosis de 1 mg/kg. Se recomienda agregar uno de los siguientes fármacos inmunosupresores: Ciclofosfamida, Micofenolato o Ciclosporina A. El uso de Azatioprina es de utilidad ante la imposibilidad de utilizar los fármacos anteriormente citados.	B
Terapia de mantenimiento	Se recomienda el uso de corticoides (prednisona) en dosis desde 5 mg/d a 0,5 mg/kg/d asociados siempre a otro inmunosupresor: CFM, Mofetil Micofenolato o Azatioprina. El consenso no recomienda un inmunosupresor sobre otro, pero se enfatiza que la terapia de mantenimiento con Azatioprina o Mofetil Micofenolato, luego de inducción con CFM, es más segura que la terapia prolongada con CFM. No se recomienda el uso de Rituximab como terapia de mantenimiento. Se recomienda la administración de IECAs independientemente del grado de proteinuria, para disminuir la misma y retrasar la evolución al fallo renal terminal. En casos refractarios, se recomienda el doble o triple bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), con un inhibidor de los receptores de angiotensina II y/o un antialdosterónico. Este consenso recomienda el uso de antimaláricos para el tratamiento de la nefropatía lúpica.	B
Detección y tratamiento de la TBC latente	Se recomienda la detección de tuberculosis latente a través de la intradermorreacción con derivado proteico purificado de M. Tuberculosis (PPD). En los pacientes con un test negativo, efectuar el refuerzo o efecto Booster a los 7-10 días de la primera (el resultado definitivo es el de la segunda prueba). Se recomienda la realización de tratamiento de la tuberculosis latente cuando la PPD sea mayor o igual a 5 mm.	D
Nefritis lúpica y embarazo	En pacientes con NL, el consenso de expertos recomienda el embarazo después de al menos 6 meses de remisión de su nefropatía. En pacientes con NL e insuficiencia renal crónica con niveles de creatinina >2 mg, el consenso de expertos no recomienda el embarazo. Se recomienda utilizar la definición de brote renal durante el embarazo por la presencia de sedimento urinario activo, un incremento de la proteinuria > a 2 g/24 hs si la proteinuria previa era <3,5 g/24 hs o un incremento del doble del valor basal si la proteinuria era > a 3,5 g/24 hs, y el aumento del 30% del valor basal de la creatinina sérica. El consenso de expertos recomienda como drogas para el tratamiento de NL en el embarazo a la hidoxicloroquina, corticoides, azatioprina, ciclosporina o tacrolimus. Las drogas que no deben utilizarse para el tratamiento de NL en embarazo son ciclofosfamida y micofenolato mofetil.	B

- Definición de brote o recaída
- Definición de respuesta al tratamiento
- Biopsia renal
- Definición de tratamiento de inducción y fracaso de la inducción
- Tratamiento de inducción de las glomerulonefritis clase I y II, clase III y IV, clase V y clase VI
- Terapias de mantenimiento
- Detección y tratamiento de TBC latente
- Nefritis lúpica y embarazo.

#### Revisión sistemática de la literatura

Se realizó una búsqueda sistemática utilizando términos Mesh predefinidos y complementando con la búsqueda de términos libres en PubMed y la biblioteca Cochrane, para todas las publicaciones en inglés. También fueron revisadas en forma sistemáticas las bibliotecas LILACS para publicaciones en castellano y portugués.

#### Clasificación de la literatura y categorías de evidencia

Todos los resúmenes de los artículos obtenidos fueron revisados por becarios en Reumatología previamente entrenados para su evaluación de elegibilidad. Los artículos seleccionados fueron obtenidos y revisados en texto completo. Teniendo en cuenta la heterogeneidad de la información recolectada, no se utilizó ninguna forma de puntuación sistemática para clasificar los artículos. La evidencia fue categorizada según el tipo de diseño del artículo utilizando una escala de clasificación de la fuerza de la evidencia tradicional (Tabla 2).

#### Opinión de expertos y fuerza de las recomendaciones

Los resultados de la búsqueda bibliográfica fueron resumidos y presentados en una reunión presencial que se realizó en la ciudad de La Plata el 8 de mayo de 2010, a la que acudieron la mayoría de los expertos participantes (36).

En los casos en que no había suficiente evidencia de la literatura, se realizó una votación sobre la recomendación que el consenso daría al tema. Solo se incluyó como recomendación cuando se llegó al 80% de acuerdo entre los expertos. Algunas preguntas en las que no se llegó a acuerdo en esta reunión fueron reformuladas, y nuevamente votadas por internet, e incluidas como recomendación si se llegaba al 80% de acuerdo. La fuerza de la recomendación fue puntuada de A a D utilizando la misma escala de fuerza de la evidencia (Tabla 2).

El texto fue redactado por cada grupo, compaginado por los coordinadores y finalmente enviado para corrección a los participantes y al Comité de Glomerulopatías de la Sociedad Argentina de Nefrología.

#### 1) Definición de actividad

Resultados de la búsqueda bibliográfica:

Se hallaron 87 artículos en PubMed, 0 en Cochrane y 0 en LILACS. Luego de la revisión de los abstracts fueron seleccionados 17, descartándose 15 por no encontrar definiciones de actividad en ninguno de los otros.

La nefritis lúpica se caracteriza por brotes de actividad alternados con períodos de quiescencia, constituyendo la remisión completa un fuerte predictor de buen pronóstico renal.

**Tabla 2.** Categorías de evidencia y fuerza de recomendación.

Categoría de evidencia		Fuerza de recomendación	
1	Metaanálisis de ensayos clínicos randomizados	A	Basada en categorías 1 ó 2 de evidencia
2	Ensayo clínico randomizado	B	Basada en categoría de evidencia 1 ó 2 con dudas sobre la validez de la evidencia o categorías 3 ó 4 con seguridad de la validez de esta evidencia
3	Metaanálisis de estudios epidemiológicos	C	Basada en categoría 5-6 de evidencia con seguridad sobre la validez de la evidencia
4	Estudios prospectivos controlados o estudios de cohortes cuasi-experimentales (no randomizados)	D	Basada en categorías 3-6 de evidencia con muchas dudas sobre la validez de la evidencia o sin datos (opinión de expertos)
5	Estudios de casos y controles, de corte transversal o estudios de cohortes retrospectivos		
6	Estudios no controlados		

El diagnóstico de actividad a veces es dificultoso de reconocer, pudiendo presentarse con sedimento urinario activo, empeoramiento de proteinuria y/o deterioro de la función renal<sup>3</sup>.

Hay estudios controvertidos que pretenden demostrar que la presencia de los anticuerpos anti-DNA y el descenso de las fracciones del complemento serían útiles para valorar la actividad de la enfermedad y, en particular, la actividad renal<sup>4</sup>.

No hubo consenso entre los expertos en una definición de actividad de la enfermedad.

Las definiciones más aceptadas fueron:

- Proteinuria >500 mg/24 hs y/o sedimento urinario anormal y/o aumento de la creatinina >25% del basal (consenso EULAR) (63% de aceptación entre los expertos).
- Tasa proteinuria/creatininuria doble del basal y/o sedimento anormal y/o disminución del clearance del 25% con respecto al basal (ACR 2006) (18% de aceptación).

#### **Recomendación:**

Este consenso no concluyó en la recomendación de ninguna forma en especial de definir actividad de la nefropatía lúpica, sin embargo es importante establecer si la enfermedad renal está activa y pueden utilizarse cualquiera de las definiciones aceptadas en la literatura. (Grado de recomendación D).

## **2) Definición de remisión**

Resultados de la búsqueda bibliográfica:

Se hallaron en PubMed: 76 artículos, en Cochrane: 0 y en LILACS: 0. Luego de la revisión de los abstracts fueron seleccionados 7, descartándose el resto por no encontrar en ellos definiciones de remisión.

Hay controversias en cuanto a definir como "remisión" o "respuesta" a la falta de actividad lúpica (el segundo término fue el propuesto por el Consenso Europeo de Nefritis Lúpica)<sup>5</sup>. Sí existe acuerdo en que deben emplearse varios parámetros para evaluar la remisión, como la proteinuria en orina de 24 hs (son controvertidos los valores de corte), la creatininemia, el clearance de creatinina y los hallazgos del sedimento urinario.

Los valores propuestos de proteínas en orina de 24 hs fueron menor o igual a 0,2 g/día para respuesta completa y menor o igual a 0,5 g/día para respuesta parcial, ambas sostenidas por un período de 3-6 meses<sup>5</sup>.

En este consenso, hubo un acuerdo del 81% en recomendar el clearance de creatinina y/o la creatinina sérica para evaluar remisión. No hubo acuerdo en relación al valor de corte de la proteinuria para definir respuesta.

Las dos definiciones de remisión de nefritis más aceptadas por los expertos fueron:

- Clearance de creatinina >90 ml/min, con sedimento urinario normal en los últimos 6 meses y proteinuria <200 mg/24 hs (consenso EULAR) (50% de aceptación).
- Clearance de creatinina >90 ml/min, sedimento urinario normal en los últimos 6 meses y tasa proteinuria/creatininuria <0,2 (ACR 2006) (24% de aceptación).

#### **Recomendación:**

El clearance de creatinina y/o la creatinina sérica y la proteinuria deben ser utilizados para evaluar remisión de la nefritis lúpica. El valor de corte de proteinuria para definir remisión queda librado a la decisión del médico tratante basado en sus conocimientos y experiencia. (Grado de recomendación D).

## **3) Definición de brote o recaída**

Resultados de la búsqueda bibliográfica:

Se hallaron en PubMed: 81 artículos, en Cochrane: 3 y ninguno en LILACS. Fueron seleccionados 7 artículos, descartándose el resto porque no hacían referencia al tema o por la mala calidad metodológica.

No se halló evidencia suficiente en la literatura con respecto a cuáles parámetros tomar para definir brote o recaída: si el valor de proteinuria (>0,5-1 g/día; >2 g/día o el doble si previamente había rango nefrótico o el doble del valor basal); si los hallazgos del sedimento urinario (>5 GR y 5 GB/hpf y >1 cilindro; >5 GR y 5 GB/hpf con o sin cilindros; >10 GR/hpf, etc.); el valor de la creatininemia (>25% del valor basal o >30% del basal) o una disminución del clearance de creatinina del 25% del valor basal<sup>5-10</sup>.

No hubo acuerdo en el consenso en relación al valor de proteinuria, ni del porcentaje de aumento de la creatinina con respecto a la basal ni de los hallazgos del sedimento urinario que debieran considerarse para evaluar la presencia de un brote.

#### **Recomendación:**

Para la definición de brote o recaída deben utilizarse los hallazgos del sedimento urinario, valor de proteinuria y clearance de creatinina o creatinina sérica. Los valores de corte de estos parámetros deberán ser elegidos por los médicos tratantes en base a sus conocimientos y experiencia. (Grado de recomendación D).

#### 4) Definición de respuesta al tratamiento

Resultados de la búsqueda bibliográfica:

Se hallaron en PubMed: 52 artículos, en Cochrane: 3 y ninguno en LILACS. Fueron seleccionados 7 artículos, descartándose el resto porque no hacían referencia al tema o por la mala calidad metodológica.

La respuesta al tratamiento puede ser definida como la disminución de la proteinuria a valores iguales o menores de 0,5 g/día, con un filtrado glomerular mayor a 90 ml/min o un filtrado estable (<10% de deterioro desde el basal, si el filtrado fue previamente anormal)<sup>4-5</sup>.

Diferentes autores, consensos y el Colegio Americano de Reumatología<sup>3, 5-10</sup> acuerdan en combinar varios parámetros para definirla. A saber:

- Proteinuria en orina de 24 hs con valores por debajo de 0,2 g/24 hs; <0,5 g/24 hs; menor del 50% del valor basal si previamente había síndrome nefrótico o <1 g/24 hs si previamente no tenía síndrome nefrótico o <0,2 tasa proteinuria/creatinina urinaria.

- Hallazgos del sedimento urinario con sedimento inactivo; eritrocitos dismórficos < del 50% y hematuria <10 Glóbulos Rojos (GR)/hpf; sólo <5 GR/hpf y <5 Glóbulos Blancos (GB)/hpf.

- Valores de creatinemia estables o con mejoría o con valores menores o iguales a 1,2 mg/dl y el valor del clearance de creatinina (>90 ml/min o con mejoría >25% del basal si previamente era anormal).

Luego de analizar las diferentes variables, se llegó a un acuerdo del 94% en que la respuesta al tratamiento es recomendable evaluarla con la tasa del filtrado glomerular, proteinuria, tasa proteinuria/creatininuria y sedimento urinario.

No hubo acuerdo en los elementos que debieran tenerse en cuenta para definir respuesta parcial al tratamiento.

#### **Recomendación:**

Los parámetros de funcionalidad renal para definir remisión deben ser el clearance de creatinina y la creatinina sérica (81% de acuerdo).

Los parámetros que se deben utilizar para definir respuesta al tratamiento son: tasa de filtrado glomerular, proteinuria, tasa proteinuria/creatininuria, sedimento urinario (94% de acuerdo). (Grado de recomendación D).

#### 5) Biopsia renal

##### *a) Cuándo realizar la biopsia renal*

Resultados de la búsqueda bibliográfica:

Fueron hallados en PubMed: 84 artículos, 80 en Cochrane: y 36 en LILACS. Luego de la lectura de los abstracts se seleccionaron 4 artículos en total para su lectura en texto completo; 3 fueron finalmente descartados porque no hacían referencia al tema en estudio y uno fue descartado debido a la mala calidad metodológica.

No hay suficiente evidencia en la literatura con respecto a cuándo se debe biopsiar a un paciente lúpico con compromiso renal.

#### **Recomendación:**

Se recomienda efectuar la biopsia renal en pacientes lúpicos que presenten alteración del sedimento urinario o caída del filtrado o proteinuria no explicable por otra causa (95% de acuerdo). (Grado de recomendación D).

##### *b) Contraindicaciones de la biopsia renal*

Resultados de la búsqueda bibliográfica:

Se encontraron 101 artículos en PubMed, 0 en Cochrane y 8 en LILACS. Luego de la revisión de los abstracts finalmente se analizaron e incluyeron 9 artículos.

No hay contraindicaciones específicas para pacientes con Lupus. Está contraindicada en forma relativa la biopsia en pacientes en tratamiento con drogas que alteran la hemostasia, embarazo, infecciones del tracto urinario, obesidad, riñón único, enfermedad renal crónica con ambos riñones pequeños e hipertensión arterial (HTA)<sup>11</sup>.

#### **Recomendación:**

Se recomienda no realizar la biopsia renal en pacientes con diátesis hemorrágicas, HTA severa descontrolada, e imposibilidad del paciente para cooperar. (Grado de recomendación D).

##### *c) Biopsia renal*

Con respecto a la realización de la biopsia renal se plantearon los siguientes interrogantes: cómo debe realizarse, quién debe hacerla, si es conveniente que el procedimiento sea bajo imágenes y si el patólogo debe estar presente durante la misma, la forma de estudiar la biopsia renal, cuándo realizar una segunda biopsia, y utilidad de los índices de actividad y cronicidad.

Resultados de la búsqueda bibliográfica:

Fueron encontrados 792 citas en PubMed, de las que se seleccionaron 33 por revisión del abstract. No se seleccionaron citas en Cochrane ni en LILACS.

#### *Cómo debe realizarse la Punción Biopsia Renal (PBR)*

En la práctica habitual, la biopsia renal se realiza por vía percutánea; la misma puede ser efectuada tanto por el método automático ("biopsy gun") como en forma manual.

El método automático presenta algunas ventajas sobre el manual, como insumir menor tiempo para la realización, menor cantidad de punciones para obtener una muestra adecuada, menor incidencia de complicaciones hemorrágicas y tiempo de reposo post biopsia. Se considera de fácil aprendizaje y permite utilizar agujas de menor calibre (16 G vs. 14 G)<sup>12-14</sup>.

Sin embargo, al comparar ambas técnicas, no se han evidenciado diferencias en cuanto a la calidad del material obtenido, ni en la presencia de complicaciones graves<sup>13</sup>.

El método automático en conjunto con la guía ecográfica en tiempo real parecería ser más rápido y sencillo que el método manual<sup>12-14</sup>. Nivel de evidencia: III.

#### *Quién debe realizar la PBR*

Si bien la biopsia renal puede ser realizada por cualquier médico adecuadamente entrenado en la técnica de dicho procedimiento<sup>15</sup>, de acuerdo al subcomité de nefrología del "American College of Physicians", la PBR debería ser llevada a cabo por nefrólogos entrenados que cumplan con las siguientes características:

a) Contar con conocimientos sobre: indicaciones, contraindicaciones, anatomía renal y perirrenal, cuándo realizar biopsia renal abierta, técnica y posición de la aguja, preparación y estudio del tejido obtenido, complicaciones durante el procedimiento y conducta ante las mismas, drogas requeridas durante la biopsia y procedimientos alternativos.

b) Deben además tener habilidad técnica para: elegir apropiadamente la aguja de biopsia, utilizar técnicas apropiadas para localizar el riñón y obtener una muestra significativa.

c) Ser capaces de: realizar un adecuado monitoreo durante la biopsia, comunicar al paciente los posibles riesgos y beneficios del procedimiento<sup>2</sup>.

Al revisar la literatura sobre la PBR, las mismas fueron realizadas por nefrólogos intervencionistas y en algunos casos por radiólogos entrenados<sup>16-17</sup>.

No hubo acuerdo entre los expertos si la biopsia renal debiera ser realizada por un nefrólogo entrenado o un radiólogo entrenado. El 47% de los expertos consideró que cualquiera de los dos podría realizarla.

#### *La PBR guiada por imágenes*

La PBR es una técnica introducida por Iversen y Bran en 1950<sup>18</sup>, la misma inicialmente tenía una alta tasa de complicaciones que han disminuido con la realización de la PBR guiada por imágenes, siendo de elección la guía ecográfica (ECO). Esta puede ser tanto en tiempo real como indirecta. En esta última, sólo se localiza el riñón a biopsiar y no se realiza el procedimiento completo guiado bajo ECO<sup>15-16</sup>.

En 1985, Birnholz y col. realizaron biopsia renal bajo guía ecográfica en tiempo real en 31 pacientes, con un 97% de eficacia<sup>19</sup>. Nass y O'Neill en 1999 realizaron 101 biopsias junto a la cama de los pacientes en forma indirecta, con una eficacia del 98%<sup>20</sup>. Si bien ambos métodos tuvieron buenos resultados, no existen estudios randomizados que los comparen (tiempo real vs. guía ecográfica indirecta)<sup>16</sup>.

Existen situaciones en las cuales el riñón no puede ser adecuadamente localizado por medio de la ECO, como por ejemplo en los pacientes obesos; en estos casos una alternativa válida es la realización de la biopsia guiada por Tomografía Computada, pudiendo lograr casi un 100% de eficacia en la toma de la muestra<sup>21-22</sup>.

La realización de la biopsia guiada bajo imágenes ha reducido las complicaciones graves asociadas a dicho procedimiento (sólo se ha reportado una muerte en los últimos 20 años) y ha aumentado la eficacia del mismo<sup>23</sup>. Nivel de evidencia: III-IV.

#### *Presencia del patólogo durante el procedimiento*

No hay evidencia suficiente que recomiende la presencia del patólogo durante el procedimiento. Existen reportes sobre la utilidad de un patólogo entrenado o un nefropatólogo en el momento en el que se realiza la biopsia para la evaluación y procesamiento de la muestra obtenida, lo cual permite la confirmación de la presencia de glomérulos y el procesamiento para inmunofluorescencia y microscopía electrónica.

Sin embargo, los nefrólogos usualmente están entrenados para realizar esta tarea utilizando kits de biopsia que han sido preparados para tal fin por el patólogo de referencia<sup>16</sup>. Nivel de evidencia: V.

Hubo acuerdo entre los expertos (84%) en recomendar la presencia de un patólogo durante la realización de la biopsia renal.

#### *Biopsia renal – ¿Qué solicitar? / ¿Cuándo microscopía electrónica?*

Para una adecuada clasificación histológica y evaluación de los índices de actividad y cronicidad es importante que la biopsia renal incluya: microscopía óptica, inmunofluorescencia y microscopía electrónica.

Las tinciones son: Hematoxilina/Eosina, Tricrómico de Masson, PAS, Metamina Plata.

No hay evidencia suficiente en la literatura con respecto a cuándo se debe solicitar microscopia electrónica, si bien existen reportes que sugieren solicitarla sistemáticamente<sup>23-25</sup>.

Hubo acuerdo entre los expertos (100%) en efectuar microscopia óptica e inmunofluorescencia. También hubo acuerdo (89%) en recomendar la microscopia electrónica cuando la microscopia óptica e inmunofluorescencia no sean concluyentes.

#### *Cuándo debe realizarse una segunda biopsia renal*

No hay suficiente evidencia en la literatura con respecto a cuándo se debe rebiopsiar a un paciente lúpico con compromiso renal.

Hubo consenso entre los expertos en recomendar la nueva biopsia en caso de recaída durante el tratamiento de mantenimiento (97% de acuerdo), y en caso de no obtener respuesta al tratamiento de inducción de la remisión (91% de acuerdo). También hubo acuerdo en NO recomendar la biopsia en forma sistemática luego de la inducción (92% de acuerdo), ni al finalizar el tratamiento de mantenimiento (82% de acuerdo).

#### *Utilidad de los índices de actividad y cronicidad*

La combinación de un índice de actividad/cronicidad moderado a severo tiene valor predictor para el desarrollo de insuficiencia renal<sup>26</sup>. Wernick y col. afirman que el score NIH para nefritis lúpica es moderadamente reproducible y puede dar predicciones erróneas de fallo renal y respuesta al tratamiento<sup>27</sup>. Hill y col. proponen un nuevo índice morfológico para la evaluación de biopsias renales en nefritis lúpica, concluyendo que presenta una mejor correlación con la clínica y resultados que los índices de actividad y cronicidad<sup>12</sup>.

Hubo acuerdo entre los expertos en recomendar la utilización de los índices de actividad y cronicidad en el informe de la biopsia renal (92% de acuerdo).

#### **Recomendación:**

La biopsia renal debe ser realizada bajo guía ecográfica por un Nefrólogo o Radiólogo entrenado, contando con la presencia de un patólogo. La biopsia renal debe evaluarse con microscopia óptica e inmunofluorescencia, y en el caso en que estas evaluaciones no sean concluyentes debe realizarse estudio por microscopia electrónica. Deben informarse en la biopsia renal los índices de actividad y cronicidad.

Se recomienda rebiopsiar en caso de recaída durante el tratamiento de mantenimiento y en caso de no respuesta al tratamiento de inducción de la remisión. No se recomienda realizar nueva biopsia renal en forma sistemática luego

de los períodos de inducción o mantenimiento. (Grado de recomendación D).

#### **6) Definición de tratamiento de inducción - Definición de fracaso de la inducción**

Resultados de la búsqueda bibliográfica:

Se encontraron en PubMed: 31 artículos, 3 en LILACS y 34 en Cochrane. Se seleccionaron finalmente 2 artículos, el resto fue descartado por no hacer referencia al tema en estudio, o a la baja calidad metodológica.

No hay suficiente evidencia en la literatura sobre las definiciones de inducción, fracaso de la inducción y terapia de reinducción. Las únicas definiciones encontradas fueron las recomendadas en el Consenso Europeo sobre terminología para la nefritis lúpica.

El mismo definió a la inducción como al período de terapéutica intensiva que tiene por objeto lograr una respuesta clínica significativa y sostenida en un paciente con enfermedad activa. Involucra el uso de esteroides intravenosos (iv) u orales y ciclofosfamida (iv) o micofenolato mofetil para pacientes con nefritis lúpica clase III o IV.

La duración varía dependiendo de la severidad, pero al menos debe abarcar entre 3 a 6 meses o más si la enfermedad persiste activa<sup>5</sup>.

El Consenso Europeo no define directamente el término fracaso o falla al tratamiento sino que hace referencia al mismo al referirse a la definición de respuesta y la define como cuando no se alcanza la misma. Tampoco define el término reinducción.

Hubo acuerdo entre los expertos (100%) en adoptar las mismas definiciones utilizadas en el Consenso Europeo para definir inducción y fracaso.

Se acordó definir nueva inducción (reinducción) en una próxima reunión de expertos.

#### **Recomendación:**

Se recomienda definir inducción como el período de terapéutica intensiva que tiene por objeto lograr una respuesta clínica significativa y sostenida en un paciente con enfermedad activa. Se recomienda definir fracaso a la inducción a la falta de respuesta a dicho tratamiento. (Grado de recomendación D).

#### **7) Tratamiento de inducción de glomerulonefritis clase I y II**

Resultados de la búsqueda bibliográfica:

Fueron encontrados 38 artículos en PubMed, uno en LILACS y 10 en la librería Cochrane. Sólo uno fue finalmente seleccionado luego de la revisión de los títulos y abstracts.

No se encontraron estudios randomizados en la literatura con respecto al tratamiento.

En un trabajo se postula el tratamiento con prednisona 0,5 mg/kg/día para la glomerulonefritis mesangial mínima y prednisona 1 mg/kg/día para la glomerulonefritis mesangial<sup>1</sup>.

Hubo acuerdo entre los expertos (84% de acuerdo), en que el tratamiento de inducción de la GN tipo I-II debe incluir medidas de sostén y el uso de corticoides en la menor dosis útil.

#### **Recomendación:**

Se recomienda tratar la glomerulonefritis lúpica clase I y la clase II con medidas de sostén con drogas que bloquean el SRAA como parte del tratamiento de la HTA. El tratamiento con corticoides y/o inmunosupresores se debiera reservar para las manifestaciones extrarrenales. Sin embargo, en casos de GN clase II en que la proteinuria no responda al tratamiento con IECA se pueden asociar corticoides en dosis moderadas. (Grado de recomendación D).

### **8) Glomerulonefritis clase III-IV**

#### Tratamiento de inducción

##### *Ciclofosfamida*

Resultados de la búsqueda bibliográfica:

En PubMed se encontraron 172 artículos, ninguno en LILACS y sólo 1 en Cochrane. Finalmente se seleccionaron 37 artículos de PubMed y 1 metaanálisis de Cochrane.

Analizados los resultados de los tratamientos con ciclofosfamida (CF) y corticoides vs. corticoides solos, se encontró, en cuanto a la eficacia, en el grupo con ciclofosfamida y corticoides: reducción significativa en el riesgo de duplicación de creatinina (4 ECR, 228 pacientes, RR = 0,6; IC 95%: 0,4-0,9), mayor capacidad para lograr una función renal estable y reducción significativa en el riesgo de recaída<sup>28</sup>.

No hubo, sin embargo, diferencias significativas en reducción de la mortalidad (5 ECR, 226 pacientes, RR = 1,0; IC 95%: 0,5-1,8), evolución al fallo renal terminal, deterioro de la función renal, remisión completa de proteinuria, valores de creatinina, clearance de creatinina o proteinuria de 24 horas<sup>28</sup>.

En cuanto a la toxicidad, el grupo que recibió ciclofosfamida mostró incremento del riesgo de falla ovárica pero no hubo diferencias significativas en cuanto al desarrollo de infecciones mayores, infección por herpes zóster, toxicidad ósea, toxicidad de vejiga y neoplasias<sup>28-29</sup>. Nivel de evidencia I.

##### *Ciclofosfamida vía oral vs. vía intravenosa*

Austin, en 1986, publicó un ensayo clínico randomizado de 107 pacientes, en el que los mismos fueron randomizados a recibir pulsos de CF IV 0,5-1 g/m<sup>2</sup> vs. CF VO con dosis de prednisolona menores a 4 mg/kg/día.

Yee, en 2004, describió los resultados en 312 pacientes con terapia con pulsos de CF 10 mg/kg/IV/semana por 4 semanas, seguidos de CF VO comparados con CF VO 2 mg/kg/d x 3 meses y luego AZA oral 1,5 mg/kg/d. Ninguno de los dos trabajos encontró diferencias significativas en cuanto a eficacia y seguridad<sup>28, 30</sup>. Nivel de evidencia I.

##### *Ciclofosfamida dosis bajas vs. altas*

La falla ovárica después del tratamiento con CF es dependiente de la dosis y de la edad de la paciente<sup>43,44</sup>. Para reducir esta toxicidad regímenes menos intensivos de CF han sido utilizados. En pacientes caucásicos con glomerulonefritis proliferativa se ha demostrado que la utilización de dosis más bajas de CF intravenosa seguidas de azatioprina, de forma tal de reducir la dosis acumulada de CF, es efectiva en cuanto a la remisión renal y reducción en el número de recaídas.

En relación a la toxicidad, hay menor riesgo de infección con ciclofosfamida en bajas dosis<sup>31-32</sup>. Nivel de evidencia II.

##### *Micofenolato*

Resultados de la búsqueda bibliográfica:

Fueron encontrados 151 artículos en PubMed, un artículo en Cochrane y ninguno en LILACS. Finalmente se seleccionaron 55 artículos.

##### *Micofenolato (MMF) vs. ciclofosfamida*

La eficacia del MMF en la terapia de inducción de la nefritis lúpica fue evaluada en 4 ECR que incluyeron un total de 268 pacientes. Se demostró que el MMF se asocia a menor riesgo de falla del tratamiento (RR = 0,7; IC 95%: 0,5-0,9) y de un resultado compuesto de muerte e insuficiencia renal terminal (RR = 0,4; IC 95%: 0,2-0,9) comparado con CF<sup>33-46</sup>.

Se observó que la eficacia de CF varía según el grupo racial y étnico, siendo CF menos efectiva en africanos y descendientes de hispanos, mientras que el MMF es efectivo en todos los grupos raciales y étnicos.

En cuanto al análisis de la toxicidad, el MMF parece ser más seguro que CF. En forma significativa, menos pacientes con MMF desarrollan amenorrea y leucopenia. El riesgo de infección por herpes y la neumonía tienden a ser menor mientras que la diarrea es mayor en los pacientes que reciben MMF.

No hubo diferencias significativas en cuanto a los grupos raciales con respecto a tasas de eventos adversos, efectos adversos serios o infecciones.

En base al análisis realizado, podemos afirmar que MMF y CF son comparables en términos de eficacia<sup>28, 47, 29, 36, 48-49</sup>. Nivel de evidencia I

MMF tiene tendencia a un perfil más favorable de seguridad durante el período de inducción<sup>28, 47-49, 29, 36</sup>. Nivel de evidencia I.

Es mayor la eficacia de MMF en pacientes con LES no blancos ni asiáticos y en latinoamericanos<sup>46</sup>. Nivel de evidencia II.

Si bien los estudios analizados en este consenso se refieren a mofetil micofenolato, en los casos de intolerancia digestiva al mismo es útil contemplar el cambio a micofenolato sódico con cubierta entérica (Traitanon O et al., *Lupus* 2008; 17, 744-751).

Se deberá tener en cuenta la posible interacción medicamentosa en pacientes que reciben inhibidores de la bomba de protones en forma sostenida, ya que se describe disminución significativa de los valores séricos de MFM, modificando por consiguiente el grado de exposición a la droga (Doesch AO et al., *Transplant Proc.* 2010 Dec;42(10):4243-6); Schaier M et al., *Rheumatology* (Oxford). 2010 Nov; 49(11):2061-7. Epub 2010 Jul 29).

#### *Azatioprina*

Resultados de la búsqueda bibliográfica:

Se encontraron 67 artículos en PubMed, de los cuales se seleccionaron 13, un metaanálisis de Cochrane y ningún artículo en LILACS.

#### *Azatioprina vs. ciclofosfamida*

Un ECR comparó la eficacia y toxicidad de la CF vs. AZA, involucrando 57 pacientes<sup>50</sup>.

En este estudio, no hubo diferencias significativas en cuanto a la mortalidad de cualquier casusa (RR = 0,79 [IC 95%: 0,36-1,70]), evolución a la insuficiencia renal terminal (RR = 0,42 [IC 95%: 0,15-1,19]; duplicación de la creatinina (RR = 0,56; IC 95%: 0,26-1,22) o deterioro de la función renal (RR: 0,67; IC 95%: 0,18-2,42). En cuanto a la toxicidad, hubo un riesgo significativamente aumentado de falla ovárica en pacientes con ciclofosfamida (RR = 3,33; IC 95%: 1,12-9,88).

En un ECR más reciente, 87 pacientes con glomerulonefritis lúpica proliferativa fueron randomizados a recibir: CF (750 mg/m<sup>2</sup>, 13 pulsos en 2 años) en combinación con prednisona oral, o azatioprina (2 mg/kg/día durante 2 años), combinado con pulso intravenosos de metilprednisolona (3 pulsos de 1000 mg) y prednisona oral. Luego de una mediana de seguimiento de 5,7 años, la duplicación de la creatina fue más frecuente en el grupo con azatioprina (RR = 4,1; IC 95%: 0,8-20) y también las recaídas fueron más frecuentes en este grupo (RR = 8,8; IC 95%: 1,5-32).

Nivel de evidencia I<sup>28, 50</sup>.

#### *Ciclosporina*

Resultados de la búsqueda bibliográfica:

Se encontraron 33 artículos en PubMed y un metaanálisis en Cochrane. Fueron finalmente incluidos 3 artículos. No se encontraron publicaciones en LILACS.

#### *Ciclosporina como tratamiento de inducción en GMN III/IV*

La ciclosporina muestra buen efecto antiproteinúrico, capacidad significativa para lograr el mantenimiento de la función renal y buena tolerancia<sup>28, 51-53</sup>. Nivel de evidencia II-IV<sup>28, 51-53</sup>.

#### *Agentes biológicos*

Resultados de la búsqueda bibliográfica:

Se encontraron 391 artículos en PubMed, de los cuales fueron finalmente seleccionados 4. No se encontraron publicaciones en Cochrane ni en LILACS.

#### *Infliximab*

En un estudio abierto no randomizado se evaluaron en total 13 pacientes tratados con infliximab, 9 de los cuales tenían nefritis lúpica. Siete de estos nueve pacientes tuvieron una reducción de la proteinuria >50%. La creatinina sérica se mantuvo estable o mejoró ligeramente. Dos pacientes no mostraron ninguna respuesta. En este estudio abierto, el infliximab resultó eficaz para reducir la proteinuria y mantener la función renal. Nivel de evidencia IV<sup>54</sup>.

#### *Rituximab*

No se ha demostrado que sea mejor que placebo administrado junto a MFM y esteroides para lograr la remisión parcial o total<sup>17</sup>. Nivel de evidencia I.

Sin embargo, es eficaz para lograr la remisión parcial o total en pacientes refractarios a tratamientos previo. Nivel de evidencia III<sup>55-56</sup>.

#### **Recomendación:**

El tratamiento de la GMN III/IV debe ser individualizado, teniendo siempre en cuenta la opinión del paciente debidamente informado.

Habiendo demostrado CF y MFM ser equivalentes en cuanto a resultados terapéuticos, se recomienda como tratamiento inicial de la GMN III/IV la ciclofosfamida EV junto con corticoides en dosis de 0,75-1g/m<sup>2</sup> pulsos mensuales x 6 o pulsos de 500 mg cada 15 días x 6. En el caso de mujer u hombre en edad fértil, con deseos de concepción y GMN III/IV, se prefiere el uso de micofenolato 2-3 g/día o ciclofosfamida EV 500 mg cada 15 días x 6, junto con corticoides, antes que dosis más altas de ciclofosfamida EV. (Grado de recomendación B).

## 9) Glomerulonefritis clase VI. Tratamiento de inducción

Resultados de la búsqueda bibliográfica. Bases de datos: Se encontraron 5 artículos en PubMed, uno en LILACS y 10 en Cochrane. Sólo uno fue finalmente utilizado.

No existen estudios en la literatura sobre el tratamiento de la glomerulonefritis tipo VI. Tampoco hay estudios en estadios finales de la enfermedad renal donde se compare diálisis vs. trasplante renal. En pacientes no lúpicos con enfermedad renal terminal, el pronóstico es mejor si son transplantados en comparación con los que continúan en diálisis<sup>28</sup>. Nivel de evidencia II.

No hubo consenso sobre si el tratamiento de la glomerulonefritis tipo VI debe ser la inmunosupresión o el tratamiento de sostén.

### Recomendación:

El tratamiento de la glomerulonefritis tipo VI queda librado al médico tratante, no efectuando este consenso ninguna recomendación especial. (Grado de recomendación D).

## 10) Glomerulonefritis clase V. Tratamiento de inducción

Resultados de la búsqueda bibliográfica:

Se encontraron 30 artículos en PubMed, de los que finalmente fueron seleccionados 16. Se encontraron 11 artículos en LILACS, pero ninguno fue seleccionado y 6 artículos en Cochrane de los cuales fueron seleccionados dos.

No hay datos obtenidos de ECR, por lo que es difícil realizar recomendaciones basadas en evidencia.

La mayoría de los expertos estuvo de acuerdo en que el tratamiento de inducción de la Nefropatía Membranosa debe incluir el uso de corticoides en todos los casos, salvo contraindicación (91% de acuerdo). La dosis recomendada por el consenso es de 1 mg/kg (78% de acuerdo). Nivel de evidencia III.

Debería agregarse uno de los siguientes fármacos inmunosupresores: Ciclofosfamida, Micofenolato o Ciclosporina A en dosis habituales y sin preferencia, habida cuenta de la abundante evidencia a favor de una mayor eficacia en lograr la remisión clínica y de laboratorio cuando son utilizados en asociación a los corticoides. Nivel de evidencia I.

El uso de Azatioprina, según el consenso sería de utilidad ante la imposibilidad de utilizar los fármacos detallados previamente dada la menor evidencia hasta el momento. Nivel de evidencia III.

Por la falta de evidencia adecuada, el consenso no re-

comienda el uso de los siguientes fármacos: Clorambucilo, Tacrolimus y Rituximab, para el tratamiento de inducción de la nefropatía membranosa. Nivel de evidencia IV. (Grado de recomendación C).

### Recomendación:

El tratamiento de la GN tipo V debe incluir el uso de corticoides a dosis de 0,5-1 mg/kg y se recomienda agregar uno de los siguientes fármacos inmunosupresores, (particularmente en caso de cursar un síndrome nefrótico o compromiso de la función renal): Ciclofosfamida, Micofenolato o Ciclosporina A.

El uso de Azatioprina es de utilidad ante la imposibilidad de utilizar los fármacos anteriormente citados. (Grado de recomendación D).

## 11) Terapia de mantenimiento

Resultados de la búsqueda bibliográfica:

Fueron encontrados en PubMed 54 artículos de Glucocorticoides, de los que finalmente fueron seleccionados 6; 98 artículos de Ciclofosfamida, finalmente seleccionados 8; 61 artículos de Azatioprina, seleccionados 5; 61 artículos de Mofetil Micofenolato, seleccionados 8; 76 artículos de Rituximab, finalmente seleccionados dos. De la librería Cochrane fueron seleccionados 6 artículos no incluidos en los mencionados anteriormente, y ningún artículo fue seleccionado de LILACS.

El consenso argentino decidió adoptar lo propuesto por el consenso europeo<sup>5</sup>, que definió terapia de mantenimiento como:

- Período de tratamiento menos intensivo que sigue a la terapia de inducción que ha conseguido respuesta parcial o completa, con el objetivo de mantener al paciente libre de enfermedad activa.

Y además que:

- Las terapias de mantenimiento se administran usualmente por vía oral y a la menor dosis posible. Nivel de evidencia V<sup>5</sup>.

Con respecto al tiempo que debería durar la terapia de mantenimiento, no hubo acuerdo entre los expertos participantes del consenso (el 65% respondió como mínimo 12 meses y por el tiempo que considere el médico tratante).

Sin embargo, dado que los estudios con mayor nivel de evidencia no incluyen pacientes con enfermedad renal severa, hubo consenso entre los participantes en que el tiempo de la terapia de mantenimiento debería ser más prolongado en este grupo de enfermos. Nivel de evidencia V.

La mayoría de los trabajos revisados de la literatura incluyen pacientes con GN clase III - IV o V en similares

esquemas terapéuticos. Por lo tanto, la terapia de mantenimiento para GN clases III, IV y V puede realizarse con:

-*Glucocorticoides* (prednisona) en dosis desde 5 mg/d a 0,5 mg/kg/d asociados siempre a otro inmunosupresor: Ciclofosfamida, Mofetil Micofenolato o Azatioprina. NE I<sup>30, 47-48, 57-65</sup>

-*Ciclofosfamida (CF)* EV: 0,5-1 g/m<sup>2</sup> – Trimestral.

-*Azatioprina (AZA)*: 1-3 mg/kg/día - Vía oral.

-*Mofetil Micofenolato (MMF)*: 1-2 g/día – VO.

La terapia de mantenimiento con Azatioprina o Mofetil Micofenolato, luego de inducción con Ciclofosfamida, es más segura que la terapia prolongada con Ciclofosfamida. Nivel de evidencia I<sup>30, 47-48, 64-67</sup>.

Azatioprina o Mofetil Micofenolato tienen una eficacia comparable en términos de preservación de función renal y prevención de recaídas. Nivel de evidencia I<sup>30, 47-48, 64-65, 67</sup>. La terapia de mantenimiento con MMF está asociada con mayor sobrevida, menos recaídas y menos eventos adversos (en particular infección y amenorrea) comparada con Ciclofosfamida. Nivel de evidencia I<sup>9-11</sup>.

#### *Ciclosporina*

En el caso de GN clase V, puede usarse Ciclosporina a dosis 1-2 mg/kg/d. Nivel de evidencia IV<sup>52, 68-69, 16-18</sup>. Sin embargo, la terapia de mantenimiento con Azatioprina presenta similar eficacia que Ciclosporina en combinación con esteroides en la prevención de recaída renal. Nivel de evidencia II<sup>52, 66-70, 14, 19</sup>.

#### *Rituximab*

No hay evidencia para el uso de Rituximab como terapia de mantenimiento en nefritis lúpica. El consenso tampoco recomienda su uso como terapia de mantenimiento. Nivel de evidencia IV.

### **Utilización de antiproteínúricos**

Resultados de la búsqueda bibliográfica:

Se hallaron 136 citas bibliográficas, de las cuales se obtuvieron 15 por título, abstract y selección manual.

La proteinuria persistente en sí misma agrega daño túbulo-intersticial renal, lo cual incrementa el riesgo de progresión a la enfermedad renal crónica y del desarrollo de enfermedad renal terminal.

La inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona produce una reducción en la excreción de proteínas urinarias. Este efecto depende de la reducción de la tensión arterial y de la disminución de la presión intraglomerular a través de la dilatación de la arteriola eferente, atenuando la proliferación mesangial, inhibiendo la liberación de citoquinas proinflamatorias y reduciendo la fibrosis túbulo-intersticial.

Los inhibidores de la enzima convertidora (IECA) o

antagonistas del receptor de angiotensina (ARA) demuestran tener similar eficacia en la reducción de la proteinuria y su combinación es superior a cada agente por separado. Sus efectos han sido demostrados en varias enfermedades renales, incluida la nefropatía diabética y la glomerulonefritis membranosa.

Para el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), inhibidores del receptor de angiotensina II (ARA II) y antialdosterónicos, no se halló evidencia de buena calidad en nefropatía lúpica; sin embargo en otras glomerulopatías se hallaron estudios con nivel de evidencia I y II<sup>71-72-73-74</sup>.

Este consenso decidió extrapolar la evidencia existente en otras nefropatías, por lo tanto se recomienda la administración de IECAs en pacientes con nefropatía lúpica independientemente del grado de proteinuria, para disminuir esta última y retrasar la evolución al fallo renal terminal. Nivel de evidencia V.

En casos refractarios, se recomienda el doble o triple bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), con un inhibidor de los receptores de angiotensina II y/o un antialdosterónico. Nivel de evidencia V.

#### *Antimaláricos*

Resultados de la búsqueda bibliográfica:

En las bases de datos consultadas se obtuvieron 90 artículos, de los cuales fueron seleccionados 4 por título, abstract y selección manual.

Las drogas antimaláricas son la piedra fundamental en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico. Dentro de los mecanismos de acción conocidos, se incluyen la capacidad de interferir en el procesamiento antigénico, la inhibición de la respuesta mediada por receptores Toll-like, efectos hipolipemiantes, fotoprotectores y antitrombóticos.

Su utilidad en el tratamiento de las manifestaciones articulares y cutáneas, así como para controlar la actividad de la enfermedad y disminuir el daño acumulado, ha sido comprobado en estudios controlados y series observacionales.

En ningún trabajo se evaluó el uso de antimaláricos en el tratamiento de la nefropatía lúpica. Sin embargo, el uso de Hidroxicloroquina (HCQ) mostró un efecto protector, disminuyendo el riesgo de desarrollo de daño renal en pacientes con nefritis lúpica. Nivel de evidencia II<sup>75</sup>.

En otro estudio, la exposición a antimaláricos previa al diagnóstico de nefritis se asoció en forma negativa con fallo renal, HTA, trombosis e infección. Nivel de evidencia III<sup>76</sup>. También demostró ser beneficiosa para lograr la remisión renal cuando se utiliza MMF como terapia inicial en nefritis lúpica membranosa Nivel de evidencia III<sup>76-77</sup>.

**Recomendación:**

Para el tratamiento de mantenimiento de la nefritis lúpica se recomienda el uso de corticoides (prednisona) en dosis desde 5 mg/d a 0,5 mg/kg/d asociados siempre a otro inmunosupresor: Ciclofosfamida, Mofetil Micofenolato o Azatioprina. El consenso no recomienda un inmunosupresor sobre otro, pero se enfatiza que la terapia de mantenimiento con Azatioprina o Mofetil Micofenolato, luego de inducción con Ciclofosfamida, es más segura que la terapia prolongada con Ciclofosfamida. No se recomienda el uso de Rituximab como terapia de mantenimiento.

Se recomienda la administración de IECAs en pacientes con nefropatía lúpica independientemente del grado de proteinuria, para disminuir la proteinuria y retrasar la evolución al fallo renal terminal. En casos refractarios, se recomienda el doble o triple bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), con un inhibidor de los receptores de angiotensina II y/o un antialdosterónico.

Es indispensable lograr la normalización de la tensión arterial así como explicar al paciente el valor de la dieta estricta sin sodio y de mantener un peso corporal adecuado.

Este consenso recomienda el uso de antimaláricos para el tratamiento de la nefropatía lúpica, tanto asociado al esquema de inducción de remisión como durante la etapa de mantenimiento. (Grado de recomendación B).

**12) Detección y tratamiento de la tuberculosis latente**

Resultados de la búsqueda bibliográfica:

Se encontraron 155 artículos, de los cuales se seleccionaron 3 por título, abstract y contenido.

En la bibliografía consultada, no se halló evidencia que apoye la detección o tratamiento de la tuberculosis latente en la nefropatía lúpica.

Sin embargo, este consenso adhiere a las recomendaciones para pacientes inmunocomprometidos y al Consenso de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria para Tuberculosis.

**Recomendación:**

Se recomienda la detección de tuberculosis latente a través de la epidemiología, la Rx de tórax y la realización de la intradermorreacción con derivado proteico purificado de *M. Tuberculosis* (PPD). Con respecto a esta última, se considera el valor de corte igual o mayor a 5 mm (se asume a estos pacientes como infectados con menor respuesta linfocitaria).

En los pacientes con un test negativo, efectuar el refuerzo o efecto Booster a los 7-10 días del primero,

considerando como resultado definitivo el de la segunda prueba.

Se recomienda la realización de tratamiento de la tuberculosis latente cuando la PPD sea mayor o igual a 5 mm. (Grado de recomendación D).

**13) Nefritis lúpica (NL) y embarazo**

Resultados de la búsqueda bibliográfica:

De la búsqueda en PubMed, librería Cochrane y LILACS se encontraron 154 artículos disponibles, de los cuales 19 eran estudios controlados. Los restantes estudios no controlados tenían resultados conflictivos y fueron descartados.

Las pacientes con NL pueden presentar reactivación de su enfermedad durante el embarazo, pero cursan con insuficiencia renal en un bajo porcentaje. Nivel evidencia IV.

Las pacientes con NL con actividad de la enfermedad previa al embarazo, insuficiencia renal moderada, HTA y presencia de anticuerpos antifosfolípidos presentan mayor número de complicaciones fetales como abortos, muerte fetal y parto de pretérmino. Nivel de evidencia IV.

La definición de brote renal en el embarazo es sugerida por:

- la presencia de sedimento urinario activo,
- un incremento de la proteinuria >2 g/24 hs si la proteinuria previa era <3,5 g/24 hs o un incremento del doble del valor basal si la proteinuria era >3,5 g/24 hs, y
- el aumento del 30% del valor basal de la creatinina sérica.

Nivel de evidencia IV.

La severidad de la insuficiencia renal determina el riesgo de complicaciones materno-fetales. Si el nivel de creatinina es >250 µmol/l o 2,8 mg/dl (1 mg/dl = 88 µmol/l de creatinina) se debería desaconsejar el embarazo por el alto riesgo materno-fetal. Nivel de evidencia IV-V.

La actividad de la NL previa al embarazo se correlaciona directamente con el pronóstico materno y fetal por lo que se recomienda una remisión prolongada y estable de al menos 6 meses para la planificación del embarazo. Nivel de evidencia IV.

Los pacientes con NL con y sin presencia de anticuerpos antifosfolípidos presentan mayor riesgo de desarrollar preeclampsia por lo que deberían recibir tratamiento con baja dosis de aspirina. Nivel de evidencia IV.

Los pacientes con NL deben recibir o continuar tratamiento con hidroxicloroquina para reducir la posibilidad de reactivación de la enfermedad durante el embarazo.

Nivel de evidencia III-IV.

Las drogas recomendadas para el tratamiento de NL en el embarazo serían: hidroxicloroquina (Nivel de evidencia I-II), corticoides, azatioprina, ciclosporina y tacrolimus. (Nivel de evidencia II-III).

Las drogas que no deben utilizarse para el tratamiento de NL en embarazo son ciclofosfamida y micofenolato mofetil. Nivel de evidencia II-III.

### Recomendaciones:

En pacientes con NL, el consenso de expertos recomienda el embarazo después de al menos 6 meses de remisión de su nefropatía.

En pacientes con NL e insuficiencia renal crónica con niveles de creatinina >2 mg/dl, el consenso de expertos no recomendaría un embarazo.

Se recomienda utilizar la definición de brote renal durante el embarazo por la presencia de sedimento urinario activo, un incremento de la proteinuria > a 2 g/24 hs si la proteinuria previa era <3,5 g/24 hs o un incremento del doble del valor basal si la proteinuria era > a 3,5 g/24 hs, y el aumento del 30% del valor basal de la creatinina sérica.

Se recomienda como drogas para el tratamiento de NL en el embarazo a la hidroxicloroquina, corticoides, azatioprina, ciclosporina y tacrolimus. Mientras que las drogas que no deben utilizarse para el tratamiento de NL en embarazo son ciclofosfamida y micofenolato mofetil. (Grado de recomendación B).

### Bibliografía

1. Boumpas DT, Austin HA, 3rd, Fessler BJ, Balow JE, Klippel JH, Lockshin MD. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 1: Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary, and hematologic disease. *Ann Intern Med.* Jun 15 1995;122(12):940-950.
2. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics". *Medicine (Baltimore).* Jan 2004;83(1):1-17.
3. Moroni G, Radice A, Giammarresi 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.* Feb 2009;68(2):234-237.
4. Marto N, Bertolaccini ML, Calabuig E, Hughes GR, Khamashta MA. Anti-C1q antibodies in nephritis: correlation between titres and renal disease activity and positive predictive value in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* Mar 2005;64(3):444-448.
5. Gordon C, Jayne D, Pusey C, et al. European consensus statement on the terminology used in the management of lupus glomerulonephritis. *Lupus.* Mar 2009;18(3):257-263.
6. The American College of Rheumatology response criteria for proliferative and membranous renal disease in systemic lupus erythematosus clinical trials. *Arthritis Rheum.* Feb 2006;54(2):421-432.
7. Boumpas DT, Balow JE. Outcome criteria for lupus nephritis trials: a critical overview. *Lupus.* 1998;7(9):622-629.
8. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term followup of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum.* Dec 2004;50(12):3934-3940.
9. Mok CC, Ying KY, Tang S, et al. Predictors and outcome of renal flares after successful cyclophosphamide treatment for diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum.* Aug 2004;50(8):2559-2568.
10. Moroni G, Quaglini S, Gallelli B, Banfi G, Messa P, Ponticelli C. The long-term outcome of 93 patients with proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* Sep 2007;22(9):2531-2539.
11. Lefaucheur C, Nochy D, Bariety J. [Renal biopsy: procedures, contraindications, complications]. *Nephrol Ther.* Jul 2009;5(4):331-339.
12. Hill GS, Delahousse M, Nochy D, et al. A new morphologic index for the evaluation of renal biopsies in lupus nephritis. *Kidney Int.* Sep 2000;58(3):1160-1173.
13. Hill GS, Delahousse M, Nochy D, et al. Predictive power of the second renal biopsy in lupus nephritis: significance of macrophages. *Kidney Int.* Jan 2001;59(1):304-316.
14. Esdaile JM, Joseph L, MacKenzie T, Kashgarian M, Hayslett JP. The pathogenesis and prognosis of lupus nephritis: information from repeat renal biopsy. *Semin Arthritis Rheum.* Oct 1993;23(2):135-148.
15. Al-Wakeel JS. Outcome of early ambulation after renal biopsy using automated biopsy needle by inexperienced trainees. *Int Urol Nephrol.* 1998;30(4):399-405.
16. Korbet SM. Percutaneous renal biopsy. *Semin Nephrol.* May 2002;22(3):254-267.
17. Tape TG, Wigton RS, Blank LL, Nicolas JA. Procedural skills of practicing nephrologists. A national survey of 700 members of the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* Sep 1 1990;113(5):392-397.
18. Iversen P, Brun C. Aspiration biopsy of the kidney. *Am J Med.* Sep 1951;11(3):324-330.
19. Birnholz JC, Kasinath BS, Corwin HL. An improved technique for ultrasound guided percutaneous renal biopsy.

- Kidney Int.* Jan 1985;27(1):80-82.
20. Nass K, O'Neill WC. Bedside renal biopsy: ultrasound guidance by the nephrologist. *Am J Kidney Dis.* Nov 1999;34(5):955-959.
  21. Lee SM, King J, Spargo BH. Efficacy of percutaneous renal biopsy in obese patients under computerized tomographic guidance. *Clin Nephrol.* Mar 1991;35(3):123-129.
  22. Kudryk BT, Martinez CR, Gunasekeran S, Ramirez G. CT-guided renal biopsy using a coaxial technique and an automated biopsy gun. *South Med J.* May 1995;88(5):543-546.
  23. Fogo AB. Approach to renal biopsy. *Am J Kidney Dis.* Oct 2003;42(4):826-836.
  24. Grande JP, Balow JE. Renal biopsy in lupus nephritis. *Lupus.* 1998;7(9):611-617.
  25. Herrera GA. The value of electron microscopy in the diagnosis and clinical management of lupus nephritis. *Ultrastruct Pathol.* Mar-Apr 1999;23(2):63-77.
  26. Austin HA, 3rd, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contributions of clinical and histologic data. *Kidney Int.* Feb 1994;45(2):544-550.
  27. Wernick RM, Smith DL, Houghton DC, et al. Reliability of histologic scoring for lupus nephritis: a community-based evaluation. *Ann Intern Med.* Oct 15 1993;119(8):805-811.
  28. Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, Chadban SJ, Kerr PG, Atkins RC. Treatment for lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(1):CD002922.
  29. Navaneethan SD, Viswanathan G, Strippoli GF. Treatment options for proliferative lupus nephritis: an update of clinical trial evidence. *Drugs.* 2008;68(15):2095-2104.
  30. Yee CS, Gordon C, Dostal C, et al. EULAR randomised controlled trial of pulse cyclophosphamide and methylprednisolone versus continuous cyclophosphamide and prednisolone followed by azathioprine and prednisolone in lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* May 2004;63(5):525-529.
  31. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* Aug 2002;46(8):2121-2131.
  32. Sabry A, Abo-Zenah H, Medhat T, Sheashaa H, Mahmoud K, El-Huseini A. A comparative study of two intensified pulse cyclophosphamide remission-inducing regimens for diffuse proliferative lupus nephritis: an Egyptian experience. *Int Urol Nephrol.* 2009;41(1):153-161.
  33. Touma Z, Gladman DD, Urowitz MB, Beyene J, Uleryk EM, Shah PS. Mycophenolate mofetil for induction treatment of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *J Rheumatol.* Jan 2011;38(1):69-78.
  34. Sinclair A, Appel G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil as induction and maintenance therapy for lupus nephritis: rationale and protocol for the randomized, controlled Aspreva Lupus Management Study (ALMS). *Lupus.* 2007;16(12):972-980.
  35. Ong LM, Hooi LS, Lim TO, et al. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. *Nephrology (Carlton).* Oct 2005;10(5):504-510.
  36. Mak A, Cheak AA, Tan JY, Su HC, Ho RC, Lau CS. Mycophenolate mofetil is as efficacious as, but safer than, cyclophosphamide in the treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis and meta-regression. *Rheumatology (Oxford).* Aug 2009;48(8):944-952.
  37. Li L, Wang H, Lin S, et al. Mycophenolate mofetil treatment for diffuse proliferative lupus nephritis: a multicenter clinical trial in China. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* Jul 2002;41(7):476-479.
  38. Killen JP. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide in lupus nephritis. *N Engl J Med.* Feb 16 2006;354(7):764-765; author reply 764-765.
  39. Karassa FB. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide in lupus nephritis. *N Engl J Med.* Feb 16 2006;354(7):764-765; author reply 764-765.
  40. Iaccarino L, Arienti S, Rampudda M, et al. Mycophenolate mofetil in lupus glomerulonephritis: effectiveness and tolerability. *Ann N Y Acad Sci.* Sep 2007;1110:516-524.
  41. Hu W, Liu Z, Chen H, et al. Mycophenolate mofetil vs. cyclophosphamide therapy for patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Chin Med J (Engl).* May 2002;115(5):705-709.
  42. Glicklich D, Acharya A. Mycophenolate mofetil therapy for lupus nephritis refractory to intravenous cyclophosphamide. *Am J Kidney Dis.* Aug 1998;32(2):318-322.
  43. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med.* Nov 24 2005;353(21):2219-2228.
  44. Cross J, Dwomoa A, Andrews P, et al. Mycophenolate mofetil for remission induction in severe lupus nephritis. *Nephron Clin Pract.* 2005;100(3):c92-100.
  45. Burchardi C, Schlondorff D. Induction therapy for active lupus nephritis: mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide. *Nat Clin Pract Nephrol.* Jun 2006;2(6):314-315.
  46. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* May 2009;20(5):1103-1112.
  47. Moore RA, Derry S. Systematic review and meta-analysis of randomised trials and cohort studies of mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(6):R182.

48. 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*. Jul 2007;22(7):1933-1942.
49. Walsh M, James M, Jayne D, Tonelli M, Manns BJ, Hemmelgarn BR. Mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. Sep 2007;2(5):968-975.
50. Grootsholten C, Ligtenberg G, Hagen EC, et al. Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial. *Kidney Int*. Aug 2006;70(4):732-742.
51. Ogawa H, Kameda H, Nagasawa H, et al. Prospective study of low-dose cyclosporine A in patients with refractory lupus nephritis. *Mod Rheumatol*. 2007;17(2):92-97.
52. Rihova Z, Vankova Z, Maixnerova D, et al. Treatment of lupus nephritis with cyclosporine - an outcome analysis. *Kidney Blood Press Res*. 2007;30(2):124-128.
53. Tam LS, Li EK, Leung CB, et al. Long-term treatment of lupus nephritis with cyclosporin A. *QJM*. Aug 1998;91(8):573-580.
54. Aringer M, Houssiau F, Gordon C, et al. Adverse events and efficacy of TNF-alpha blockade with infliximab in patients with systemic lupus erythematosus: long-term follow-up of 13 patients. *Rheumatology (Oxford)*. Nov 2009;48(11):1451-1454.
55. Sfikakis PP, Boletis JN, Lionaki S, et al. Remission of proliferative lupus nephritis following B cell depletion therapy is preceded by down-regulation of the T cell costimulatory molecule CD40 ligand: an open-label trial. *Arthritis Rheum*. Feb 2005;52(2):501-513.
56. Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Rituximab in systemic lupus erythematosus: A systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus*. Aug 2009;18(9):767-776.
57. Mok CC, Wong RW, Lai KN. Treatment of severe proliferative lupus nephritis: the current state. *Ann Rheum Dis*. Sep 2003;62(9):799-804.
58. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Induction and maintenance therapy for lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Lupus*. May 2010;19(6):703-710.
59. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med*. Mar 4 2004;350(10):971-980.
60. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis*. Jan 2010;69(1):61-64.
61. Gourley MF, Austin HA, 3rd, Scott D, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. Oct 1 1996;125(7):549-557.
62. Illei GG, Austin HA, 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*. Aug 21 2001;135(4):248-257.
63. Boumpas DT, Austin HA, 3rd, Vaughn EM, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet*. Sep 26 1992;340(8822):741-745.
64. Chan TM, Tse KC, Tang CS, Mok MY, Li FK. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. Apr 2005;16(4):1076-1084.
65. Chan TM, Tse KC, Tang CS, Lai KN, Li FK. Long-term outcome of patients with diffuse proliferative lupus nephritis treated with prednisolone and oral cyclophosphamide followed by azathioprine. *Lupus*. 2005;14(4):265-272.
66. Moroni G, Doria A, Mosca M, et al. A randomized pilot trial comparing cyclosporine and azathioprine for maintenance therapy in diffuse lupus nephritis over four years. *Clin J Am Soc Nephrol*. Sep 2006;1(5):925-932.
67. Contreras G, Tozman E, Nahar N, Metz D. Maintenance therapies for proliferative lupus nephritis: mycophenolate mofetil, azathioprine and intravenous cyclophosphamide. *Lupus*. 2005;14 Suppl 1:s33-38.
68. Dostal C, Tesar V, Rychlik I, et al. Effect of 1 year cyclosporine A treatment on the activity and renal involvement of systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Lupus*. 1998;7(1):29-36.
69. Austin HA, 3rd, Illei GG, Braun MJ, Balow JE. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. Apr 2009;20(4):901-911.
70. Mok CC, Ying KY, Lau CS, et al. Treatment of pure membranous lupus nephropathy with prednisone and azathioprine: an open-label trial. *Am J Kidney Dis*. Feb 2004;43(2):269-276.
71. Tse KC, Li FK, Tang S, Tang CS, Lai KN, Chan TM. Angiotensin inhibition or blockade for the treatment of patients with quiescent lupus nephritis and persistent proteinuria. *Lupus*. 2005;14(12):947-952.
72. Duran-Barragan S, McGwin G, Jr., Vila LM, Reveille JD, Alarcon GS. Angiotensin-converting enzyme inhibitors delay the occurrence of renal involvement and are associated with a decreased risk of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus--results from LUMINA (LIX): a multiethnic US cohort. *Rheumatology*

- (Oxford). Jul 2008;47(7):1093-1096.
73. Kitamura N, Matsukawa Y, Takei M, Sawada S. Anti-proteinuric effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and an angiotensin II receptor blocker in patients with lupus nephritis. *J Int Med Res.* May-Jun 2009;37(3):892-898.
  74. Kanda H, Kubo K, Tateishi S, et al. Antiproteinuric effect of ARB in lupus nephritis patients with persistent proteinuria despite immunosuppressive therapy. *Lupus.* 2005;14(4):288-292.
  75. Pons-Estel GJ, Alarcon GS, McGwin G, Jr., et al. Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LXX, data from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum.* Jun 15 2009;61(6):830-839.
  76. Siso A, Ramos-Casals M, Bove A, et al. Previous antimalarial therapy in patients diagnosed with lupus nephritis: influence on outcomes and survival. *Lupus.* 2008;17(4):281-288.
  77. Kasitanon N, Fine DM, Haas M, Magder LS, Petri M. Hydroxychloroquine use predicts complete renal remission within 12 months among patients treated with mycophenolate mofetil therapy for membranous lupus nephritis. *Lupus.* 2006;15(6):366-370.

### Participantes del Consenso de Nefropatía Lúpica

**Coordinadores:** Mercedes A. García y Enrique Soriano

Alba Paula, Alberton Valeria, Alliaga Leandro, Allievi Alberto, Alvarellos Alejandro, Alvarez Pedro, Arana Roberto, Airoldi Carla, Babini Alejandra, Barbaglia Ana Lucía, Barreira Juan Carlos, Bedrán Zaida, Bellomio Verónica, Berbotto Guillermo, Bresan Eleonora María, Catoggio Luis, Christiansen Silvia, Costi Carolina, Douthat Walter, Eimon Alicia, Ferreyra Leandro, Galvan Laura, Gandur María Victoria, García Mercedes A, Gentiletti Silvana, Girard Bosch Paula, Gomez Graciela, González Lucero Luciana, Greloni Gustavo, Guardia Mariana, Hübscher Osvaldo, Iotti Alejandro, Laborde Hugo, Loccoco Bruno, Lucero Eleonora, Manni Jorge, Marcili Silvia, Muñoz Sebastián, Navarta Alejandro, Pena Claudia, Peñalba Adriana, Pernasetti Maria Marta, Pons Estel Bernardo, Quieto Pedro, Raggio Juan Carlos, Rillo Oscar, Roverano Susana, Salas Adrian, Sarano Judith, Saucedo Carla, Saurit Verónica, Scherbarth Hugo, Scolnik Marina, Schmid Marcela, Soldano Juan, Soriano Enrique, Spindler Alberto, Spindler Walter, Testi Adriana, Tolosa Sergio, Touceda Luis, Venarotti Horacio, Zarate Lucia, Zazzetti Federico.

### Revisores del Comité de Glomerulopatías de la SAN

Trimarchi Hernán, Kramer Cristian, Toniolo María Fernanda, Dorado Enrique, Moggi Gerardo, Mascheroni Claudio, Greloni Gustavo, Quieto Pedro.