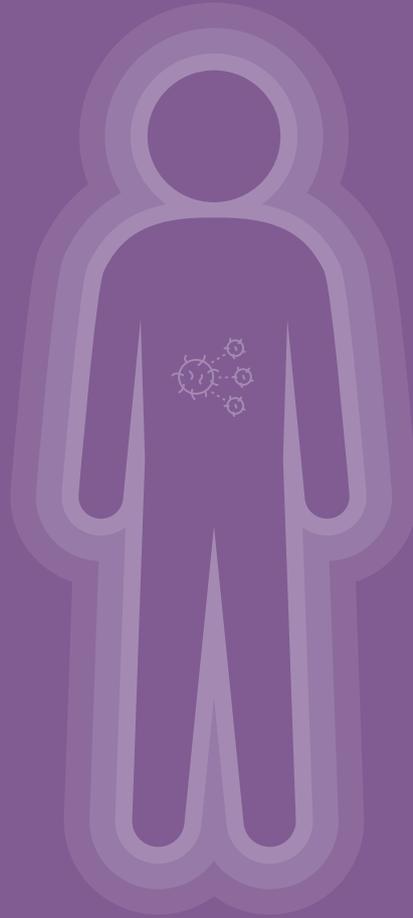




UNIVERSITAT DE  
BARCELONA



# ENFERMEDADES AUTOINMUNES

REVISTA OFICIAL DE LA CÁTEDRA UB-GSK  
DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Vol. 1, Núm 2, noviembre de 2023

DIRECTOR:

**Dr. Ricard Cervera**

Director de la Càtedra UB-GSK de Enfermedades Autoimmunes de la Universitat de Barcelona  
Jefe del Servicio de Enfermedades Autoimmunes, Hospital Clínic de Barcelona

© de la edición 2023



© de los contenidos: los autores

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

**Código:** NX-ES-LPU-JRNA-230001 (V1) 12/2023.

Esta revista ha sido distribuida con el apoyo de





# Índice

5

## Presentación

Ricard Cervera Segura

23

## Caso clínico Nefritis lúpica recurrente y refractaria: enfoque terapéutico con ciclofosfamida y belimumab

Andrea Vendola, Olga Araújo,  
Adriana García-Herrero, Ricard Cervera

32

## Comentarios bibliográficos

Gema M. Lledó Ibáñez

38

## Próximos eventos

## Revisión

## Nefritis lúpica 2023: dignóstico y tratamiento multidisciplinar

Marc Xipell, Gema M. Lledó-Ibáñez, Miquel Blasco,  
Claudia Castrillo, Roser Ventura, Adriana García-Herrero,  
Nuria Baños, José A. Gómez-Puerta,  
Ricard Cervera, Gerard Espinosa, Luis F. Quintana

7

28

## Caso clínico Paciente de 28 años con lupus eritematoso sistémico refractario al tratamiento estándar

José Carlos Asenjo, Olga Araújo,  
Ricard Cervera, Gerard Espinosa

37

## Fototeca

## Equipo de la Cátedra UB-GSK de Enfermedades Autoinmunes



**Dr. Ricard Cervera Segura**  
(director)



**Dr. Gerard Espinosa**  
**Garriga**



**Dr. José Hernández**  
**Rodríguez**



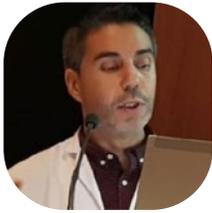
**Dr. Manuel Ramos Casals**



**Dra. Maria Cinta Cid**  
**Xutglà**



**Dra. Georgina Espígol**  
**Frigolé**



**Dr. Sergio Prieto González**



**Dra. Gema M. Lledó**  
**Ibáñez**



**Dra. Olga Araújo Loperena**



**Dr. Ignasi Rodríguez-**  
**Pintó**



**Dra. Verónica Gómez**  
**Caverzaschi**

Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clínic de Barcelona.

## Comité editorial

**Dr. Ricard Cervera Segura (director)**

Jefe del Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clínic de Barcelona.  
Director de la Cátedra UB-GSK de Enfermedades Autoinmunes, Universidad de Barcelona.

**Dra. Olga Araújo Loperena**

Coordinadora de la sección de 'Casos clínicos'.  
Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clínic de Barcelona.

**Dra. Gema M. Lledó Ibáñez**

Coordinadora de la sección de 'Comentarios bibliográficos'.  
Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clínic de Barcelona.



# Presentación

Bienvenidos a este segundo número de **Enfermedades Autoinmunes**, la **revista oficial de la Cátedra UB-GSK de Enfermedades Autoinmunes**<sup>1</sup>.

Tal como indicábamos en el primer número, esta cátedra temática promovida por la Universidad de Barcelona (UB) y el laboratorio farmacéutico GlaxoSmithKline (GSK) tiene como objetivo fundamental fomentar la docencia, la investigación y la difusión de los conocimientos en el campo de las enfermedades autoinmunes y, con esta finalidad, promueve e impulsa las actividades universitarias que llevan a cabo los miembros del **Servicio de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Clínic de Barcelona**, centro de referencia en enfermedades autoinmunes sistémicas, vasculitis y enfermedades autoinflamatorias en el ámbito catalán (Unitat d'Expertesa Clínica –JEC–), el español (Centro, Servicio y Unidad de Referencia –CSUR–) y el europeo (miembro de las European Reference Networks –ERN– ReCONNET y RITA).

La revista **Enfermedades Autoinmunes** pretende ser un medio de difusión de estas actividades, tiene una periodicidad bianual y mediante un formato híbrido (electrónico y en papel) incluye una actualización sobre una entidad objeto de estudio de nuestros equipos de investigación, además de casos clínicos, comentarios bibliográficos y noticias relacionadas con las actividades de la cátedra.

El **tema central** de este segundo número está dedicado a la **nefropatía lúpica**, una de las manifestaciones más frecuentes y de mayor potencial gravedad del lupus eritematoso sistémico, pero en la que en los últimos años se están produciendo avances terapéuticos importantes, como la aprobación de la terapia biológica anti-BLyS/BAFF (belimumab) y su reciente inclusión en las guías o recomendaciones de tratamiento elaboradas por parte de algunas de las principales sociedades científicas internacionales (European Alliance of Associations for Rheumatology –EULAR–, Kidney Disease: Improving Global Outcomes –KDIGO–). La revisión que publicamos refleja el enfoque multidisciplinar que requiere el control de esta enfermedad y que en nuestro hospital incluye el trabajo conjunto de los facultativos y enfermería del **Servicio de Enfermedades Autoinmunes**, en estrecha coordinación con un equipo de nefrólogos, nefropatólogos, reumatólogos y obstetras con especial dedicación a las enfermedades autoinmunes. Asimismo, esta revisión incluye los algoritmos de tratamiento de la **nefropatía lúpica** creados por este equipo multidisciplinar y aplicados en el **Hospital Clínic de Barcelona**.

Los dos **casos clínicos** ilustran el uso en la vida real de belimumab: una paciente con nefropatía lúpica recurrente y refractaria, y otra con lupus eritematoso sistémico refractario al tratamiento estándar, ambas seguidas regularmente en el **Servicio de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Clínic de Barcelona**.

Los **comentarios bibliográficos** revisan cinco artículos originales de investigación publicados el año pasado por los miembros de los equipos de investigación de este servicio: un estudio preclínico que objetiva la presencia del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) en las arterias temporales de pacientes con arteritis de células gigantes (ACG) y demuestra cómo la inhibición del GM-CSF con mavrilimumab se asocia con una reducción en la inflamación y el remodelado arterial (Corbera-Bellalta M, et al. Ann Rheum Dis. 2022), un ensayo de fase II con mavrilimumab en pacientes con ACG que constituye una “prueba de concepto” de que este fármaco contribuye al control de esta enfermedad (Cid MC, et al. Ann Rheum Dis. 2022), la descripción de la experiencia en la vida real del uso de mepolizumab en granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (Ríos-Garcés R, et al. Eur J Intern Med. 2022), la experiencia de la inhibición del complemento con eculizumab como estrategia terapéutica en el síndrome antifosfolípido catastrófico refractario (López-Benjume B, et al. Autoimmun Rev. 2022) y un estudio sobre la biopsia renal de control en pacientes con nefropatía lúpica que demuestra su papel en la situación de remisión clínica (Lledó-Ibáñez GM, et al. Clin Kidney J. 2022).

La revista se complementa con **imágenes** de las actividades recientes de la cátedra y el anuncio de los **próximos eventos**. Esperamos que este segundo número de **Enfermedades Autoinmunes** sea de vuestro agrado.

**Ricard Cervera Segura.** Director de la Cátedra UB-GSK de Enfermedades Autoinmunes

<sup>1</sup> <https://www.ub.edu/catedres/es/catedras/catedra-ub-gsk-de-enfermedades-autoinmunes>.



# Presentació/Presentation

Benvinguts a aquest segon número de **Enfermedades Autoimmunes**, la revista oficial de la **Càtedra UB-GSK de Malalties Autoimmunes**<sup>1</sup>.

Tal com indicàvem al primer número, aquesta càtedra temàtica promoguda per la Universitat de Barcelona (UB) i el laboratori farmacèutic GlaxoSmithKline (GSK) té com a objectiu fonamental fomentar la docència, la investigació i la difusió dels coneixements en el camp de les malalties autoimmunes i, amb aquesta finalitat, promou i impulsa les activitats universitàries que duen a terme els membres del **Servei de Malalties Autoimmunes de l'Hospital Clínic de Barcelona**, centre de referència en malalties autoimmunes sistèmiques, vasculitis i malalties autoinflamatòries a l'àmbit català (Unitat d'Expertesa Clínica –UEC–), l'espanyol (Centro, Servicio y Unidad de Referencia –CSUR–) i l'europeu (membre de les European Reference Networks –ERN– ReCONNET i RITA). La revista **Enfermedades Autoimmunes** pretén ser un mitjà de difusió d'aquestes activitats, té una periodicitat bianual i mitjançant un format híbrid (electrònic i en paper) inclou una actualització sobre una entitat objecte d'estudi dels nostres equips de recerca, casos clínics, comentaris bibliogràfics i notícies relacionades amb les activitats de la càtedra.

El **tema central** d'aquest segon número està dedicat a la **nefropatia lúpica**, una de les manifestacions més freqüents i de major potencial gravetat del lupus eritematosus sistèmic, però en què en els darrers anys s'estan produint avenços terapèutics importants, com l'aprovació de la teràpia biològica anti-BLyS/BAFF (belimumab) i la seva recent inclusió a les guies o recomanacions de tractament elaborades per part d'algunes de les principals societats científiques internacionals (European Alliance of Associations for Rheumatology –EULAR–, Kidney Disease: Improving Global Outcomes –KDIGO–). La revisió que publiquem reflecteix l'enfocament multidisciplinari que requereix el control d'aquesta malaltia i que al nostre hospital inclou el treball conjunt dels facultatius i infermeria del **Servei de Malalties Autoimmunes**, en estreta coordinació amb un equip de nefròlegs, nefropatòlegs, reumatòlegs i obstetres amb especial dedicació a les malalties autoimmunes. Així mateix, aquesta revisió inclou els algorismes de tractament de la nefropatia lúpica creats per aquest equip multidisciplinari i aplicats a l'**Hospital Clínic de Barcelona**.

Els dos **casos clínics** il·lustren l'ús en vida real del belimumab: una pacient amb nefropatia lúpica recurrent i refractària i una altra amb lupus eritematosus sistèmic refractari al tractament estàndard, totes dues següides regularment al **Servei de Malalties Autoimmunes de l'Hospital Clínic de Barcelona**.

Els **comentaris bibliogràfics** revisen cinc articles originals de recerca publicats l'any passat pels membres dels equips de recerca d'aquest servei: un estudi preclínic que objectiva la presència del factor estimulant de colònies de granulòcits i macròfags (GM-CSF) a les artèries temporals de pacients amb arteritis de cèl·lules gegants (ACG) i demostra com la inhibició del GM-CSF amb mavrilimumab s'associa amb una reducció en la inflamació i el remodelat arterial (Corbera-Bellalta M, et al. Ann Rheum Dis. 2022), un assaig de fase II amb mavrilimumab en pacients amb ACG que constitueix una "prova de concepte" que aquest fàrmac contribueix al control d'aquesta malaltia (Cid MC, et al. Ann Rheum Dis. 2022), la descripció de l'experiència en vida real de l'ús de mepolizumab en granulomatosi eosinofílica amb poliangeïtis (Ríos-Garcés R, et al. Eur J Intern Med. 2022), l'experiència de la inhibició del complement amb eculizumab com a estratègia terapèutica a la síndrome antifosfolípida catastròfica refractària (López-Benjume B, et al. Autoimmun Rev. 2022) i un estudi sobre la biòpsia renal de control en pacients amb nefropatia lúpica que demostra el seu paper en la situació de remissió clínica (Ledó-Ibáñez GM, et al. Clin Kidney J. 2022).

La revista es complementa amb **imatges** de les activitats recents de la càtedra i l'anunci dels **propers esdeveniments**. Esperem que aquest segon número de **Enfermedades Autoimmunes** sigui del vostre gust.

**Ricard Cervera Segura**

Director de la Càtedra UB-GSK de Malalties Autoimmunes

Welcome to this second issue of **Enfermedades Autoimmunes**, the official journal of the **UB-GSK Chair of Autoimmune Diseases**<sup>1</sup>.

As we indicated in the first issue, this thematic chair promoted by the University of Barcelona (UB) and the pharmaceutical company GlaxoSmithKline (GSK) has as its fundamental objective to promote teaching, research and the dissemination of knowledge in the field of autoimmune diseases and, with this purpose, promotes and drives the university activities carried out by members of the **Department of Autoimmune Diseases of the Hospital Clínic de Barcelona**, a reference center for systemic autoimmune diseases, vasculitis and autoinflammatory diseases at the Catalan (Unitat d'Expertesa Clínica –UEC–), Spanish (Centro, Servicio y Unidad de Referencia –CSUR–) and European levels (member of the European Reference Networks –ERN– ReCONNET and RITA). The journal **Enfermedades Autoimmunes** aims to be a means of disseminating these activities. It is published biannually and through a hybrid format (electronic and paper) includes an update on an entity under study by our research teams, as well as case reports, literature reviews and news related to the activities of the chair.

The **core topic** of this second issue is dedicated to **lupus nephropathy**, one of the most frequent and potentially serious manifestations of systemic lupus erythematosus, but in which important therapeutic advances have been made in recent years, such as the approval of the anti-BLyS/BAFF biological therapy (belimumab) and its recent inclusion in the treatment guidelines or recommendations performed by some of the main international scientific societies (European Alliance of Associations for Rheumatology –EULAR–, Kidney Disease: Improving Global Outcomes –KDIGO–). The review that we publish reflects the multidisciplinary approach that the management of this disease requires and that in our hospital includes the joint work of the doctors and nurses of the **Department of Autoimmune Diseases**, in close coordination with a team of nephrologists, nephropathologists, rheumatologists and obstetricians with special dedication to autoimmune diseases. Additionally, this review includes the treatment algorithms for **lupus nephropathy** created by this multidisciplinary team and applied at the **Hospital Clínic de Barcelona**.

The two **case reports** illustrate the real-life use of belimumab: a patient with recurrent and refractory lupus nephropathy and another with systemic lupus erythematosus refractory to standard treatment, both regularly followed up in the **Department of Autoimmune Diseases of the Hospital Clínic de Barcelona**.

The **literature reviews** comment on five original research articles published last year by members of the research teams of this Department: A preclinical study that identifies the presence of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in temporal arteries of patients with giant cell arteritis (GCA) and demonstrates how inhibition of GM-CSF with mavrilimumab is associated with a reduction in inflammation and arterial remodeling (Corbera-Bellalta M, et al. Ann Rheum Dis. 2022), a phase II trial with mavrilimumab in patients with GCA that constitutes "a proof of concept" that this drug contributes to the control of this disease (Cid MC, et al. Ann Rheum Dis. 2022), the description of the real-life experience of the use of mepolizumab in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Ríos-Garcés R, et al. Eur J Intern Med. 2022), the experience of complement inhibition with eculizumab as a therapeutic strategy in refractory catastrophic antiphospholipid syndrome (López-Benjume B, et al. Autoimmun Rev. 2022) and a study on repeat kidney biopsy in patients with lupus nephropathy that demonstrates its role in the clinical remission state (Ledó-Ibáñez GM, et al. Clin Kidney J. 2022).

The journal is complemented with **images** of the recent activities of the chair and the announcement of **upcoming events**. We hope that you enjoy reading this second issue of **Enfermedades Autoimmunes**.

**Ricard Cervera Segura**

Director of the UB-GSK Chair of Autoimmune Diseases

<sup>1</sup> <https://www.ub.edu/catedres/ca/catedres/catedra-ub-gsk-de-malalties-autoimmunes>

<sup>1</sup> <https://www.ub.edu/catedres/en/cathedra-chairs/ub-gsk-chair-autoimmune-diseases>





# Nefritis lúpica 2023: diagnóstico y tratamiento multidisciplinar

Marc Xipell<sup>1</sup>, Gema M. Lledó-Ibáñez<sup>2</sup>, Miquel Blasco<sup>1</sup>, Claudia Castrillo<sup>1</sup>, Roser Ventura<sup>2</sup>, Adriana García-Herrera<sup>3</sup>, Nuria Baños<sup>4</sup>, José A. Gómez-Puerta<sup>5</sup>, Ricard Cervera<sup>2</sup>, Gerard Espinosa<sup>2</sup>, Luis F. Quintana<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Centro de Referencia en Enfermedad Glomerular Compleja del Sistema Nacional de Salud (CSUR). Hospital Clínic, Barcelona; <sup>2</sup> Servicio de Enfermedades Autoinmunes. Unitat d'Expertesa Clínica (UEC) en Malalties Autoimmunes Sistèmiques de Catalunya. Centro de Referencia en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Sistema Nacional de Salud (CSUR). Hospital Clínic, Barcelona; <sup>3</sup> Servicio de Anatomía Patológica. Centro de Referencia en Enfermedad Glomerular Compleja del Sistema Nacional de Salud (CSUR). Hospital Clínic, Barcelona; <sup>4</sup> Servicio de Medicina Maternofetal, BCNatal. Hospital Clínic, Barcelona; <sup>5</sup> Servicio de Reumatología. Hospital Clínic, Barcelona

## 1. Aspectos generales

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica en la que intervienen factores genéticos, inmunorreguladores, hormonales y ambientales. Sus manifestaciones se asocian a la presencia de autoanticuerpos contra antígenos nucleares y citoplasmáticos, que resultan en la formación y el depósito de inmunocomplejos y otros procesos inmunitarios que desencadenan una reacción inflamatoria que afecta a distintos órganos. Para que un paciente se clasifique como afectado por LES deberá tener anticuerpos antinucleares (ANA)  $\geq 1:80$  y sumar al menos 10 puntos de los criterios de 2019 de la European League Against Rheumatism (EULAR)/American College of Rheumatology (ACR)<sup>(1)</sup>. La afectación renal en forma de nefritis lúpica (NL) constituye el factor predictivo más importante de morbilidad y mortalidad, y puede estar presente en casi un 30% de los pacientes al inicio de la enfermedad y hasta en un 50% durante los primeros 10 años. Los pacientes que alcanzan una respuesta renal completa (RRC) presentan una supervivencia renal a los 10 años del 90%, que disminuye al 45% en aquellos con respuesta renal parcial (RRP) y al 15% en los no respondedores. Globalmente, el 10-30% de los pacientes progresan a enfermedad renal crónica (ERC) terminal.

## 2. Fisiopatología

La inducción de la inmunidad innata y adaptativa en el LES se traduce en la producción de autoanticuerpos policlonales, enfermedad por inmunocomplejos e inflamación y daño tisular. La NL se inicia por diversas vías simultáneas

de daño, que se resumen principalmente en el depósito de estos autoanticuerpos e inmunocomplejos en el tejido renal y la lesión celular mediada por el sistema del complemento. Tanto el depósito directo de material nucleico en los glomérulos como la unión de autoanticuerpos e inmunocomplejos a antígenos renales producen una activación de las células presentadoras de antígeno y las células residentes renales, la activación del sistema del complemento y una respuesta inmunitaria adaptativa específica.

La lesión glomerular inicial varía según el lugar de unión de los autoanticuerpos y el depósito de inmunocomplejos. Dado que estos se forman en la circulación, en muchas ocasiones su depósito se observa primeramente en los compartimentos mesangial y/o subendotelial. El depósito mesangial de inmunocomplejos conduce a un incremento en el número de células mesangiales y al aumento de la matriz mesangial (NL de clase II). Los depósitos subendoteliales activan las células endoteliales, con la subsiguiente hiperplasia endocapilar y reclutamiento de células proinflamatorias, lo que promueve la enfermedad "proliferativa" (NL de clases III y IV). En caso de ruptura de los capilares glomerulares, se libera fibrinógeno a la cápsula de Bowman, ocasionando una activación y un aumento en el número de células parietales, con "hiperplasia extracapilar" y semilunas.

En cambio, cuando los depósitos glomerulares son subepiteliales, generan un patrón membranoso (NL de clase V), caracterizado por la lesión podocitaria con borramiento de los procesos podocitarios. En esta situación, pueden presentarse con o sin depósitos subendoteliales y mesangiales. En el primer caso, la afectación de la membrana basal

**Tabla 1. Clasificación de la nefritis lúpica (NL) de la International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) de 2003 (revisada en 2018)**

Categoría	Descripción
<b>Clase I</b>	Glomérulo normal por MO, con presencia de mínimos inmunocomplejos en IF y ME
<b>Clase II</b>	Hipercelularidad mesangial ( $\geq 4$ núcleos rodeados por matriz en el área mesangial) asociada a depósitos inmunes mesangiales; expansión de la matriz mesangial (MO)
<b>Clase III</b>	Lesiones proliferativas*, que afectan $< 50\%$ de los glomérulos
<b>Clase IV</b>	Lesiones proliferativas, que afectan $> 50\%$ de los glomérulos
<b>Clase V</b>	Depósitos inmunes subepiteliales con engrosamiento de la MBG; pueden coexistir depósitos mesangiales, así como combinarse con las clases III y IV
<b>Clase VI</b>	Esclerosis avanzada ( $\geq 90\%$ glomérulos)

\* Hipercelularidad endocapilar, necrosis, "asas en alambre", semilunas  
 IF: inmunofluorescencia; MBG: membrana basal glomerular; ME: microscopía electrónica; MO: microscopía óptica.

glomerular puede ser una extensión del daño inicial en los compartimentos subendotelial y mesangial, mientras que en el segundo parece más probable la formación *in situ* de inmunocomplejos o la unión con antígenos renales. Así, el primer cuadro clínico tendrá la presencia de lesiones mixtas proliferativas y no proliferativas, mientras que, en el segundo, donde los inmunocomplejos solamente contactan con el espacio urinario y no con el compartimento vascular (y, por tanto, hay una menor respuesta inflamatoria), una lesión no proliferativa. De esta forma, según el tiempo de exposición y la intensidad, se encuentran diferentes tipos de lesión histológica en la NL, que incluye cambio de clase durante la evolución de la enfermedad.

La inflamación glomerular y la tubulointersticial no resueltas promueven la glomerulosclerosis, la fibrosis y la atrofia intersticial, cambios estructurales que son irreversibles y que afectan a la supervivencia renal, lo que predice peores resultados clínicos. El daño vascular conducirá a un engrosamiento intimal, arteriosclerosis y adelgazamiento de los capilares peritubulares. Además, este daño crónico en los compartimentos renales contribuye a la aparición de nueva fibrosis tubulointersticial por mecanismos como la proteinuria persistente y la isquemia renal. Todos ellos son factores de progresión de ERC en los pacientes con NL.

### 3. Presentación clínica

Generalmente, la NL se presenta al inicio del curso de la enfermedad, entre los 6 meses y los 3 años, y puede ser también la primera manifestación de LES. La forma de presentación es amplia, siendo las más frecuentes la presencia de proteinuria (95%, hasta un 40-50% en rango nefrótico), hematuria microscópica (80%), disfunción renal (30-50%), hipertensión arterial (30-50%), cilindros hemáticos en la orina (10-30%) y glomerulonefritis rápidamente progresiva ( $< 15\%$ ). Desde el punto de vista clínico, puede presentarse en forma de síndrome nefrótico, nefrítico o cursar de manera asintomática. Además, el paciente puede presentar manifestaciones extrarrenales asociadas a LES. Los pacientes varones, de raza negra y no caucásicos tienden a tener un curso más agresivo de la enfermedad. La evolución natural de la enfermedad no tratada es la progresión a estadios terminales de la ERC.

### 4. Clasificación

La clasificación de la NL es la propuesta por la International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) en 2003 y revisada en 2018<sup>(2)</sup>, que la clasifica de acuerdo con los hallazgos histológicos renales, valorados mediante

**Tabla 2. Índice de actividad de los National Institutes of Health (NIH) modificado**

	Definición	Score
<b>Hipercelularidad endocapilar</b>		0-3
<b>Neutrófilos y/o cariorrexis</b>		0-3
<b>Necrosis fibrinoide</b>	en < 25% (1+)	(0-3) × 2
<b>Depósitos hialinos (lesiones en asa de alambre o trombos hialinos)</b>	25-50% (2+) o > 50% (3+) de los glomérulos	0-3
<b>Semilunas celulares/fibrocelulares</b>		(0-3) × 2
<b>Inflamación intersticial</b>		0-3
<b>Total</b>		<b>0-24</b>

microscopía óptica (MO), inmunofluorescencia (IF) y microscopía electrónica (ME) (**Tabla 1**). Los índices de actividad y cronicidad modificados de los National Institutes of Health (NIH) proporcionan información pronóstica adicional mediante la puntuación semicuantitativa de las características histológicas (**Tablas 2 y 3**).

Sin embargo, la clasificación de la ISN/RPS no incluye algunas lesiones renales también asociadas a LES, como las lesiones tubulointersticiales (infiltrado intersticial, depósitos en la membrana basal tubular), la enfermedad vascular (microangiopatía trombótica –MAT–, nefropatía asociada a anticuerpos antifosfolípidicos –AAF– e incluso lesiones vasculíticas, de mal pronóstico), glomerulonefritis crioglobulinémica o la podocitopatía lúpica. Esta última, presente

entre el 1-2% de los pacientes, se manifiesta clínicamente como un síndrome nefrótico, en ocasiones clínicamente similar a una NL de clase V, pero con características diferenciales especialmente en la ME, donde es frecuente un borramiento difuso podocitario y la ausencia de depósitos subendoteliales o subepiteliales. La MO puede llegar a ser normal o mostrar un patrón de glomeruloesclerosis focal y segmentaria con o sin proliferación mesangial.

La descripción y la caracterización histológica de las lesiones en la NL se encuentran actualmente en revisión, ya que conceptos tradicionales como lesión “proliferativa” se consideran imprecisos y poco claros. La fase 2 de la revisión de la clasificación de la ISN/RPS de la NL aclarará y arrojará luz sobre estos conceptos.

**Tabla 3. Índice de cronicidad de los National Institutes of Health (NIH) modificado**

	Definición	Score
<b>Glomeruloesclerosis (global o segmentaria)</b>		0-3
<b>Semilunas fibrosas</b>	en < 25% (1+)	0-3
<b>Atrofia tubular</b>	25-50% (2+) o > 50% (3+) de los glomérulos	0-3
<b>Fibrosis intersticial</b>		0-3
<b>Total</b>		<b>0-12</b>

## 5. Diagnóstico

En todos los pacientes con LES sin evidencia biológica de afectación renal, pero con títulos elevados de anticuerpos anti-ADN de doble cadena o nativo (anti-ADN) y consumo de complemento de forma mantenida, se realizará un control estricto de la función renal, la proteinuria y el sedimento urinario.

En la afectación renal en el paciente con LES, conviene no olvidar aquellas causas no secundarias a LES, como la necrosis tubular aguda, la enfermedad renovascular, la nefroangioesclerosis asociada a hipertensión arterial u otros factores de riesgo cardiovascular, o la nefrotoxicidad o nefritis tubulointersticial secundaria a fármacos.

### 5.1. Indicaciones de biopsia renal

- Proteinuria 24 h > 0,5 g confirmada en 2 determinaciones o bien empeoramiento no explicado de la proteinuria en caso de pacientes con nivel de proteinuria basal elevada por ERC previa establecida.
- Deterioro de la función renal no explicable por otras causas, independientemente del grado de proteinuria.
- Sedimento activo persistente (hematuria o leucocituria de origen glomerular, cilindros hemáticos o leucocitarios, etc.).

### 5.2. Exploraciones y pruebas complementarias

- **Se realizará una historia clínica y exploración física** completa por aparatos.
- **Analítica general:** velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), hemograma, glucosa, creatinina, nitrógeno ureico en sangre (*blood urea nitrogen* –BUN–), ácido úrico, colesterol, triglicéridos, glutámico oxalacético transaminasa (GOT), glutámico pirúvico transaminasa (GPT), gammaglutamil transaminasa (GGT), fosfatasa alcalina (FA), bilirrubina, lactosa deshidrogenasa (LDH), creatina cinasa (CK), proteínas, albúmina, ionograma, proteinograma, coagulación, sedimento de orina y proteinuria de 24 horas, TSH, ferritina, transferrina, hierro sérico, índice de saturación de la transferrina. En función de los antecedentes de tratamiento inmunosupresor previo, especialmente aquellos

pacientes que han recibido rituximab, se valorará la determinación de los niveles de inmunoglobulinas.

- **Estudio inmunológico:** en pacientes al debut de LES, se determinarán los ANA por IF indirecta en células de triple tejido de rata y células HEp2; anticuerpos anti-DNA, antinucleosoma; perfil seleccionado de anticuerpos frente a antígenos nucleares extraíbles (anti-ENA): Sm, RNP, Ro, La; fracciones C3, C4 y CH50 del complemento; anti-C1q según la disponibilidad del centro. Si el paciente ya estaba diagnosticado de LES, no es preciso repetir los ANA y con un resultado previo positivo de los anti-ENA, estos tampoco se repetirán. En los pacientes con abundantes lesiones histológicas de proliferación extracapilar o necrosis, se recomienda solicitar anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA).
- **AAF:** anticoagulante lúpico (AL), anticuerpos anticardiolipina (AAC) IgG e IgM y anti-beta-2-glicoproteína-I (aβ2GPI) IgG e IgM (orientativamente, de forma anual).
- **Serologías:** virus de la hepatitis A (VHA), B (VHB) y C (VHC), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), lúes, sarampión, parotiditis, rubeola, varicela zóster. QuantiFERON® TB. De acuerdo con la procedencia geográfica, se deberá descartar también otras infecciones importadas (especialmente *Strongyloides*, *Trypanosoma cruzi* y *Schistosoma* spp.).
- **Ecografía renovascular** para descartar patología urológica concomitante. Se debe considerar la realización de un estudio Doppler de las arterias renales en pacientes con hipertensión arterial de difícil manejo o presencia de AAF.

## 6. Pauta y algoritmos de tratamiento

Las principales guías internacionales sobre el tratamiento de la NL son la *KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Lupus Nephritis*, con la última versión actualizada en 2023<sup>(3)</sup>, el *Update of the EULAR/ERA Recommendations for the Management of Lupus Nephritis*, cuya última versión es de 2019<sup>(4)</sup> y las recomendaciones de 2023 de la European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) acerca del tratamiento del LES, donde se incluyen también aspectos específicos de la NL<sup>(5)</sup>.

En líneas generales, en la NL se deben establecer medidas para alcanzar los siguientes objetivos<sup>(4-7)</sup>:

**Tabla 4. Criterios de respuesta renal**

<b>Respuesta renal completa (RRC)</b>	Función renal normal (o TFG $\pm$ 15% del valor basal en caso de disfunción previa), proteinuria $\leq$ 0,5 g/día, sedimento inactivo y albúmina sérica $>$ 3 g/día
<b>Respuesta renal parcial (RRP)</b>	Reducción de la proteinuria en $>$ 50% y siempre $<$ 3 g/día, con estabilización (TFG $\pm$ 15%) o mejoría del filtrado glomerular
<b>No respondedores/Refractarios</b>	En caso de no cumplir criterios de RRC ni RRP a los 6-12 meses

TFG: tasa de filtrado glomerular.

1. Controlar la actividad de la enfermedad.
2. Prevenir recurrencias.
3. Evitar toxicidad farmacológica.
4. Prevenir la acumulación de daño orgánico y preservar la función renal a largo plazo.
5. Manejar las comorbilidades de la enfermedad y las asociadas al tratamiento.
6. Mejorar la calidad de vida y la supervivencia del paciente.

De forma orientativa, la evolución de la enfermedad vendrá definida por los criterios de respuesta renal (**Tabla 4**). Un objetivo real es alcanzar la RRP como máximo a los 3-6 primeros meses y la RRC a los 6-12 meses.

## 6.1. Medidas generales

1. Control y supresión de los **factores de riesgo cardiovascular**: cese del hábito tabáquico, mantener una dieta equilibrada según el perfil metabólico del paciente, lograr un control tensional óptimo (presión arterial –PA–  $\leq$  120/80 mmHg), un perfil lipémico en rango (colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad –LDL-colesterol– plasmático  $\leq$  80 mg/dL) en combinación con una adecuada y regular actividad física, y lograr el normopeso. En caso de hipertensión arterial y/o proteinuria, se recomienda restricción salina ( $<$  2 g de sodio al día,  $<$  90 mmol de sodio al día o  $<$  5 g de cloruro de sodio al día).
2. Es aconsejable **evitar la exposición a rayos UVA** (solares o artificiales) e insistir en el uso de filtros solares con factor de protección superior a 30.
3. En la fase más intensa del brote renal es imprescindible garantizar el reposo relativo, guardar las suficientes horas de sueño y evitar situaciones de sobreesfuerzo físico o psíquico. Una vez superada esta fase, el paciente podrá reanudar, de forma progresiva, su rutina habitual.
4. Se optimizará en todos los pacientes el **tratamiento nefroprotector**. En caso de proteinuria, deberá realizarse bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) titulando la dosis máxima tolerada con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) (de acuerdo, principalmente, a la presión arterial y la función renal) para alcanzar una proteinuria  $<$  500 mg. Como alternativas o tratamientos complementarios, en función del perfil del paciente, conviene señalar, entre otros, los antialdosterónicos (espironolactona, eplerenona, finerenona), los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa de tipo 2 (iSGLT2) y los agonistas del péptido similar al glucagón de tipo 1 (aGLP1).
5. **Tratamiento hormonal**: en líneas generales se recomienda evitar anticonceptivos estrogénicos, sobre todo en pacientes portadoras de AAF. En estos casos, el método de elección podría ser el preservativo, anticonceptivos basados en progestágenos o los dispositivos intrauterinos (DIU).
6. **Vacunación y profilaxis infecciosa**. Se aconseja estudiar de forma precoz el estado serológico basal y actualizar el calendario de vacunación con vistas a minimizar el riesgo de infecciones potenciales durante el tratamiento inmunosupresor o reactivaciones de infecciones latentes. Para ello, es recomendable disponer de serologías de virus hepatotropos (VHA, VHB, VHC), VIH, sarampión, rubeola, virus de la parotiditis, virus varicela zóster y lúes. Si se constata la ausencia de protección frente a algunas de las infecciones previamente descritas que dispongan de vacuna, se recomienda la

derivación al Servicio de Medicina Preventiva para su administración precoz, incluyendo además la vacuna de la gripe, el neumococo y la COVID-19 si fuera preciso. Conviene tener presente la contraindicación de vacunas vivas atenuadas en pacientes con tratamiento inmunosupresor activo. Por otro lado, las mujeres deberán estar vinculadas a un programa de cribado del virus del papiloma humano con citología periódica y planteamiento de vacunación según la edad y los factores de riesgo.

Como recomendación general, al tratarse de pacientes generalmente jóvenes sin patología pulmonar de base, no se recomienda profilaxis infecciosa contra *Pneumocystis jirovecii*, pero se individualizará cada caso, especialmente en pacientes con enfermedad pulmonar, prednisona > 15 mg/día por más de 3 meses y linfopenia < 600-109/L (CD4 < 200-109/L).

7. Se debe valorar el uso de **antiagregación** con ácido acetilsalicílico en pacientes con AAF y en mujeres con antecedentes de NL en caso de embarazo para disminuir el riesgo de preeclampsia. En los pacientes con síndrome nefrótico y albúmina sérica < 20 g/L, se valorará **anticoagulación profiláctica**.
8. Todos los pacientes deberán tomar suplementos de calcio entre 1 y 1,2 g/día, sobre todo durante el tratamiento corticoide, y se suplementará con vitamina D en caso de déficit. Se considerará el uso individualizado de bisfosfonatos en aquellos pacientes con osteoporosis a pesar de una correcta suplementación y en aquellos con osteopenia con necesidad de tratamiento glucocorticoide (GC) prolongado. Se recomienda disminuir la dosis de bisfosfonatos a la mitad en pacientes con una tasa de filtrado glomerular (TFG) < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. La periodicidad de la densitometría como parte de la monitorización de la densidad mineral ósea estará condicionado por el riesgo individual de fractura.
9. **Fertilidad:** la ciclofosfamida (CFM) se ha asociado con fallo ovárico precoz (FOP), amenorrea y oligozoospermia. Sin embargo, la dosis utilizada según la pauta del *Euro-Lupus Nephritis Trial (ELNT)* generalmente no se asocia con estos trastornos. De cara a minimizar su riesgo, se recomienda no sobrepasar una dosis acumulada de 10 g de CFM. En casos seleccionados de pacientes con elevado riesgo de FOP se valorará la protección de la fertilidad con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

## 6.2. Tratamiento farmacológico

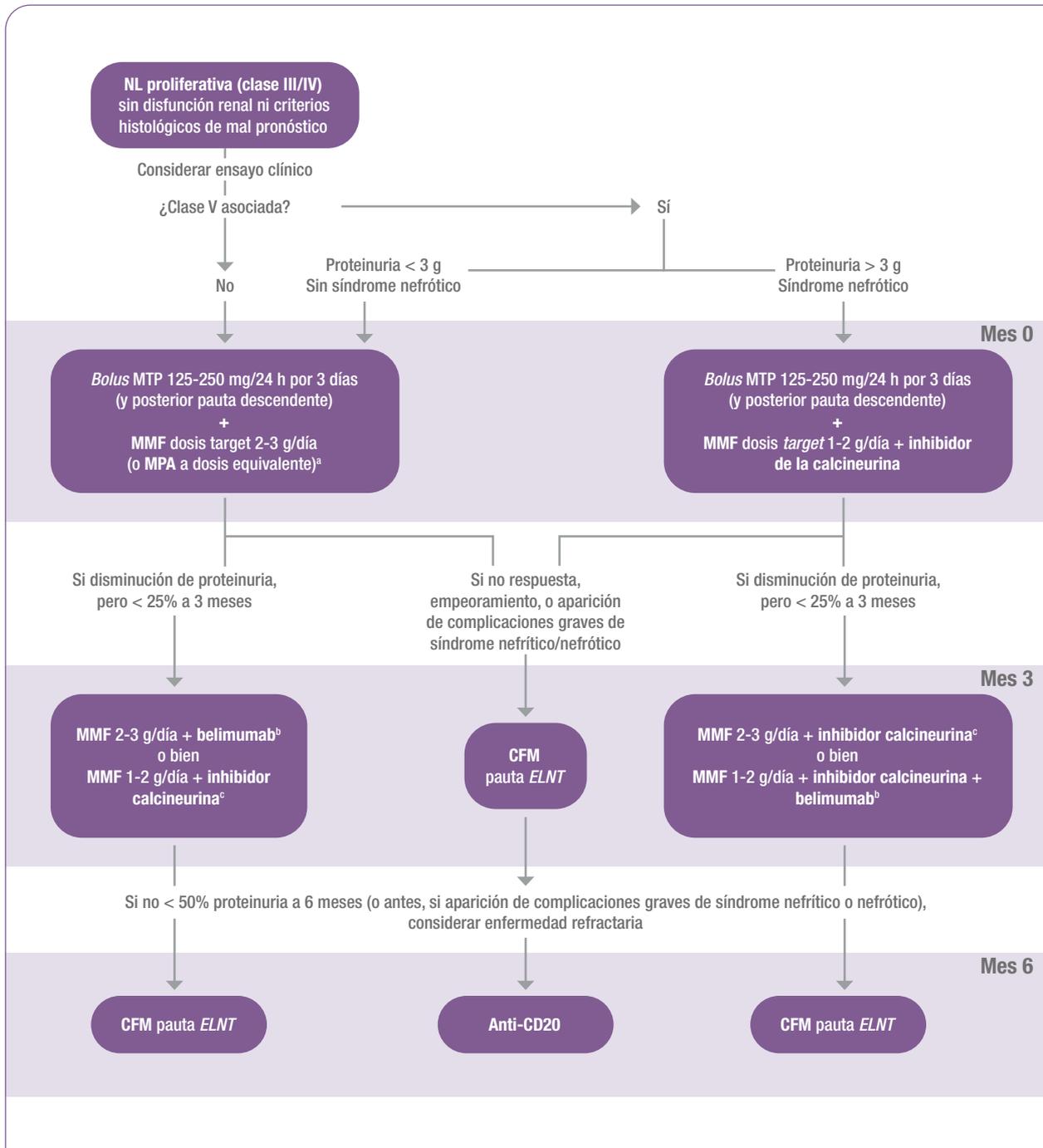
Las guías de tratamiento propuestas a continuación se basan en el Protocolo de Diagnóstico y Tratamiento de la Nefropatía Lúpica del Hospital Clínic ([https://www.socane.cat/protocol\\_nefropatia\\_lupica/](https://www.socane.cat/protocol_nefropatia_lupica/)). En los **Algoritmos 1 a 3** y en el apartado 6.3 ("Algoritmos de tratamiento en función de la clase histológica") puede encontrarse la pauta inicial de tratamiento de la NL. Convendrá adaptar e individualizar el tratamiento en función de las particularidades y el perfil de seguridad de cada paciente.

El tratamiento irá guiado en función de los objetivos a alcanzar (*treatment goal approach* o *treat-to-target*), con un tratamiento inicial y uno subsiguiente, a diferencia de la pauta tradicional inducción-mantenimiento. Por tanto, requerirá la reevaluación constante de la actividad de la enfermedad y adaptar el tratamiento hasta alcanzar el resultado deseado. Los algoritmos reflejan un tratamiento inicial y aquellos subsiguientes (incluidas las terapias combinadas) en función de la evolución de la enfermedad.

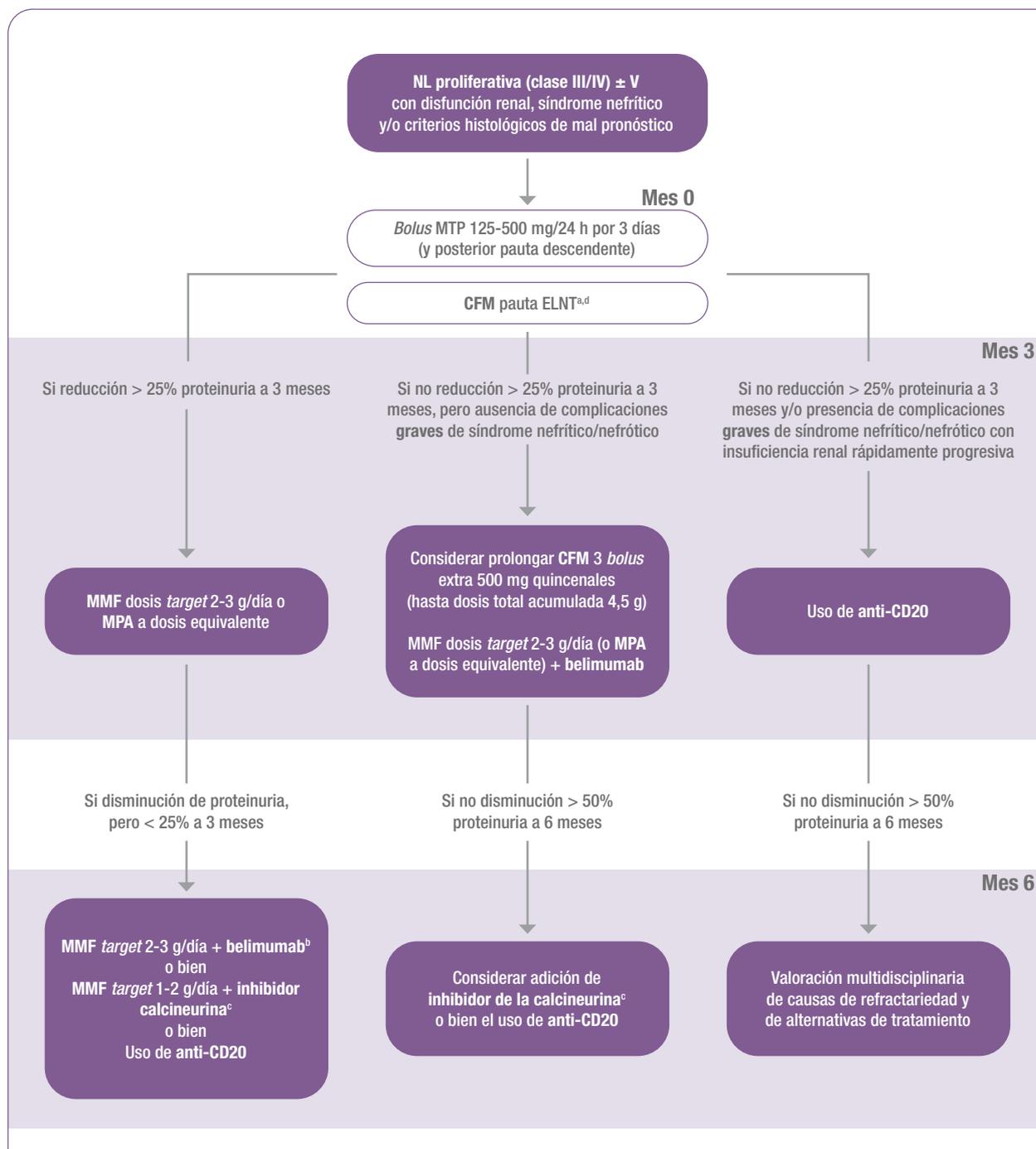
Estos algoritmos proponen modificaciones en el abordaje terapéutico en función de la respuesta cada 3 meses. Sin embargo, recomendamos considerarlos como guías orientativas, evaluando de forma holística al paciente y su evolución temporal. Además, conviene considerar que una buena respuesta inmunológica no siempre se correlaciona temporalmente con la resolución histológica, especialmente en las lesiones histológicas más agresivas o con gran cantidad de depósitos de inmunocomplejos. La lesión histológica puede tardar más tiempo en resolver. En algunos casos, la cinética de la disminución de la proteinuria puede proporcionar un argumento para una actitud expectante. Así, en los pacientes altamente nefróticos al diagnóstico hay que poner en perspectiva el fracaso en la consecución del objetivo de proteinuria y la actitud correcta puede consistir en dejar unas semanas más de observación antes de tomar una decisión terapéutica, especialmente si la cinética de la proteinuria disminuida sugiere que el objetivo está a la vista.

Es especialmente importante considerar, en la lectura de los algoritmos, los siguientes puntos:

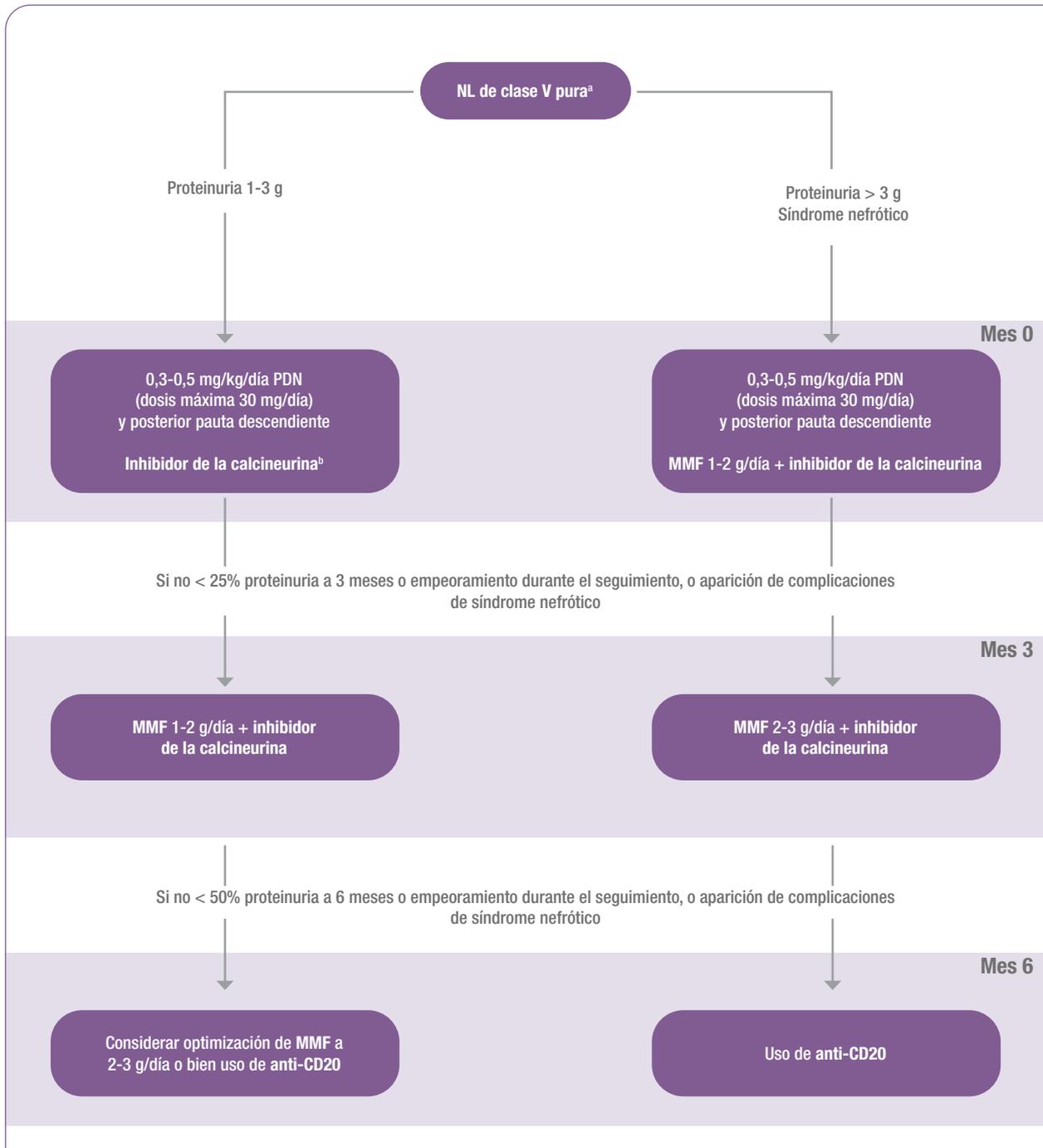
1. Todos los pacientes, salvo contraindicación, deberán tomar antimaláricos.



**Algoritmo 1.** Tratamiento de la nefritis lúpica (NL) proliferativa sin criterios de mal pronóstico. <sup>a</sup> Considerar inicio de **belimumab** desde el **mes 0** en caso de 1) presencia de manifestaciones extrarrenales (articular, cutáneo); 2) pacientes con recidiva de NL; 3) pacientes en los que se prevé, de acuerdo con su perfil clínico e inmunológico, que no alcanzarán respuesta renal completa (RRC) en 6-12 meses; 4) pacientes con enfermedad renal crónica previa con el fin de maximizar las opciones de enlentecer la caída de la tasa de filtrado glomerular (TFG) por el episodio actual de NL; 5) pacientes con elevado riesgo de desarrollo de enfermedad renal crónica avanzada; 6) pacientes corticodependientes; <sup>b</sup> **belimumab**: de elección ante presencia de síntomas extrarrenales; <sup>c</sup> **inhibidores de la calcineurina**: de elección en caso de proteinuria elevada, síndrome nefrótico o lesiones podocitarias. CFM: ciclofosfamida; ELNT: *Euro-Lupus Nephritis Trial*; MMF: micofenolato de mofetilo; MPA: micofenolato sódico; MTP: metilprednisolona.



**Algoritmo 2.** Tratamiento de la nefritis lúpica (NL) proliferativa con criterios de mal pronóstico. <sup>a</sup> Considerar inicio de **belimumab** desde el **mes 0** en caso de 1) presencia de manifestaciones extrarrenales (articular, cutáneo); 2) pacientes con recidiva de NL; 3) pacientes en los que se prevé, de acuerdo con su perfil clínico e inmunológico, que no alcanzarán respuesta renal completa (RRC) en 6-12 meses; 4) pacientes con enfermedad renal crónica previa con el fin de maximizar las opciones de enlentecer la caída de la tasa de filtrado glomerular (TFG) por el episodio actual de NL; 5) pacientes con elevado riesgo de desarrollo de enfermedad renal crónica avanzada; 6) pacientes corticodependientes; <sup>b</sup> **belimumab**: de elección ante presencia de síntomas extrarrenales; <sup>c</sup> **inhibidores de la calcineurina**: de elección en caso de proteinuria elevada, síndrome nefrítico o lesiones podocitarias; <sup>d</sup> considerar asociar 125 mg de metilprednisolona (MTP) con cada *bolus* de ciclofosfamida (CFM). En casos seleccionados con criterios de mal pronóstico o ausencia de remisión renal, puede considerarse ampliar de 6 a 9 bolus de 500 mg de CFM. ELNT: Euro-Lupus Nephritis Trial; MMF: micofenolato de mofetilo; MPA: micofenolato sódico.



**Algoritmo 3.** Tratamiento de la nefritis lúpica (NL) de clase V pura. <sup>a</sup>En caso de proteinuria < 1 g, la inmunosupresión irá determinada por la sintomatología extrarrenal; <sup>b</sup>en pacientes con sintomatología extrarrenal asociada, se utilizará terapia combinada de entrada con un inhibidor de la calcineurina junto a micofenolato de mofetilo (MMF= (dosis *target* 1-2 g/día) o equivalente de micofenolato sódico (MPA), o incluso si el grado de proteinuria es bajo puede utilizarse MMF en monoterapia (dosis *target* 2-3 g/día).

**Tabla 5. Régimen de dosis bajas de glucocorticoides (GC)**

	Dosis
<b>Bolus inicial metilprednisolona</b>	125-500 mg/día × 3 días
<b>Prednisona oral</b>	
<b>Semana 0 a 2</b>	20-30 mg
<b>Semana 2 a 4</b>	20 mg
<b>Semana 4 a 6</b>	15 mg
<b>Semana 6 a 10</b>	10 mg
<b>Semana 10 a 14</b>	7,5 mg
<b>A partir de la semana 14</b>	5 mg*

\* Puede considerarse disminuir progresivamente a 2,5 mg (días alternos 5/2,5 mg) o mantener esta dosis de 5 mg/día, en función de la presencia de sintomatología extrarrenal, a partir de la semana 16 (mes 4). Se mantendrá la mínima dosis posible durante al menos 12 meses tras alcanzar la respuesta renal completa, a partir de lo cual se puede valorar su disminución progresiva hasta la suspensión en algunos pacientes

2. Antes de considerar “no respuesta” o fracaso terapéutico, asegurar la adherencia terapéutica y una correcta dosificación farmacológica. Hasta un 60% de los pacientes con LES pueden ser no adherentes al tratamiento.
3. Considerar siempre, en cada visita, si la terapia nefroprotectora está optimizada.
4. Los algoritmos indican una pauta inicial y secuencial hasta alcanzar la RRC. Cuando esta última se alcanza, se mantendrá el tratamiento inmunosupresor con el cual se ha logrado la RRC con las dosis establecidas en el apartado 6.2.1 (“Aspectos específicos del tratamiento farmacológico”) y durante el tiempo indicado en el apartado 7.1 (“Duración del tratamiento”)<sup>(6)</sup>.

### 6.2.1. Aspectos específicos del tratamiento farmacológico

#### 6.2.1.1. Antimaláricos (hidroxicloroquina, cloroquina, mepacrina)

Los antimaláricos promueven un estado de latencia o menor reactividad de la inmunidad innata mediante el bloqueo de los receptores TLR7 y TLR9 de las células presentadoras

de antígeno y su subsiguiente producción de interferón. Todos los pacientes, salvo contraindicación, deberán tomar antimaláricos, siendo de elección la hidroxicloroquina (HCQ) a dosis ≤ 5 mg/kg/día (hasta un máximo de 400 mg/día). En pacientes con TFG < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, la dosis se reducirá en un 25%.

Ocasionalmente, el uso prolongado de HCQ puede causar cambios pigmentarios en la mácula de la retina, lo que puede dar lugar a pérdida de visión. Por ello, todos los pacientes en tratamiento con antimaláricos se someterán a revisiones oftalmológicas, al diagnóstico del LES (inicio del tratamiento), a los 5 años del inicio de este y, posteriormente, de forma anual. En los pacientes con factores de riesgo para la afectación macular, como aquellos con patología retiniana o macular de base, edad > 60 años y disfunción renal o hepática (vías de eliminación del fármaco), se realizarán revisiones anuales desde el inicio. Otros factores de riesgo de afectación macular son el consumo de > 400 mg/día de HCQ y una dosis acumulada de > 1.000 g. Cabe destacar que la mepacrina no se asocia a afectación macular, si bien es frecuente la pigmentación cutánea en un tono amarillento que puede condicionar la adherencia al fármaco. Otros efectos adversos poco frecuentes de los antimaláricos son las alteraciones de la conducción cardíaca, miopatía y neuropatía periférica.



### 6.2.1.2. Glucocorticoides

Las recomendaciones actuales combinan pulsos iniciales de GC durante 3 días, seguidos de dosis más bajas que las utilizadas históricamente, con una disminución gradual más temprana. Esta estrategia busca los efectos iniciales de los GC sobre la vía no genómica mediante la modulación de células inflamatorias e inmunitarias independientemente de la transcripción nuclear y posteriormente actuando sobre la vía genómica, en la que el mecanismo de acción es interferir en la transcripción genómica de moléculas inflamatorias. Así, además de optimizar los beneficios de los GC, se atenúa el riesgo de efectos secundarios relacionados con el uso de dosis altas.

Los GC se utilizan como pauta inicial de tratamiento junto con el resto de los inmunosupresores, con el objetivo principal de alcanzar dosis  $\leq 5$  mg/día a los 4 meses, independientemente de la evolución de la NL. En caso de refractariedad al tratamiento, se priorizará la optimización de la terapia inmunosupresora antes que la intensificación del tratamiento corticoide.

Como regla general, se considerará un régimen de dosis bajas de GC para el tratamiento de la NL, como el propuesto en la **Tabla 5**.

### 6.2.1.3. Ciclofosfamida

Este agente alquilante de acción rápida y eficaz sobre linfocitos B y T es de elección como tratamiento inicial asociado a GC en la NL proliferativa con deterioro grave de la función renal o en casos de presencia de lesiones histológicas de mal pronóstico (por ejemplo, necrosis fibrinoide, semilunas en  $> 50\%$  de los glomérulos). Se recomienda la pauta de administración con dosis reducida de acuerdo con los resultados del *ELNT*<sup>(9)</sup>: *bolus* de 500 mg de CFM intravenosa cada 2 semanas hasta un total de 6 dosis (equivalente a 3 meses de tratamiento). Puede considerarse la administración de *bolus* de metilprednisolona (125 mg) en cada *bolus* de CFM<sup>(10)</sup>, especialmente en casos graves.

Pese a tratarse de una dosis reducida de CFM, con una tolerancia en general aceptable, los principales efectos adversos son la supresión de la médula ósea, con predominio de la leucopenia sobre la anemia y la trombocitopenia. Este efecto se observa de forma más acentuada sobre el día 8-14 y puede ser más marcado en los pacientes con dis-

función renal, al tener un menor aclaramiento del fármaco. Se recomienda monitorizar la serie hematológica antes de cada infusión. La CFM también puede producir cistitis hemorrágica secundaria al daño del epitelio vesical y, a largo plazo, carcinoma vesical de células transicionales o fibrosis vesical. Estos efectos se minimizan con una adecuada hidratación y administración de mesna durante la infusión. Además, puede producir infertilidad, en forma de amenorrea, FOP y oligozoospermia, si bien no suele observarse a las dosis utilizadas en el *ELNT*. Se recomienda no sobrepasar una dosis acumulada de 10 g de CFM para minimizar el riesgo de infertilidad.

### 6.2.1.4. Micofenolato

Es un antimetabolito con elevada biodisponibilidad oral ( $>90\%$ ) y puede utilizarse como alternativa a CFM como tratamiento inicial (*Aspreva Lupus Management Study – ALMS–*)<sup>(11)</sup>. Es de elección en caso de pacientes con alto riesgo de infertilidad o exposición a dosis acumuladas altas de CFM. Si bien los ensayos clínicos se realizaron con micofenolato de mofetilo (MMF), en caso de intolerancia digestiva puede usarse indistintamente micofenolato sódico (MPA) a la dosis equivalente con una eficacia superponible. La dosis recomendada en el tratamiento inicial es MMF 2-3 g/día (repartidos en 2 tomas) o MPA 1.440-2.160 mg/día (repartidos en 2 tomas). De cara a mejorar la tolerancia digestiva, puede realizarse la titulación a lo largo de las 2 primeras semanas. Una vez alcanzada la RRC, las dosis pueden mantenerse en MMF 1,5-2 g/día o bien MPA 1.080-1.440 mg/día. Como principales efectos adversos, además de la intolerancia digestiva (náuseas, vómitos), pueden aparecer citopenias, especialmente leucopenia. En pacientes con función renal gravemente disminuida (TFG  $< 25$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) debe considerarse la reducción de la dosis de MMF/MPA.

### 6.2.1.5. Terapia anti-BLyS/BAFF: belimumab

El belimumab, un anticuerpo monoclonal humano anti-BAFF, es el primer agente biológico aprobado para el tratamiento de la NL. Está indicado en combinación con MMF o CFM para el tratamiento de la NL activa. Su principal beneficio a nivel renal se ha observado en aquellos pacientes con lesiones histológicas proliferativas, proteinuria  $< 3$  g/24 h y asociado con MMF (estudio *BLISS-LM*)<sup>(18)</sup>. Otro perfil de paciente que puede beneficiarse de su uso es aquel con brote de NL, los pacientes corticodependientes y aquellos con elevado riesgo de progresión a ERC avanzada.

Asimismo, su uso está indicado como tratamiento adyuvante, independientemente de la lesión renal, en pacientes con niveles elevados de anti-DNA, consumo de complemento y alto grado de actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento estándar. Las recomendaciones de las guías de la *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* de 2023 posicionan la triple terapia de GC + belimumab asociado a MMF o CFM como una de las opciones terapéuticas desde el inicio del tratamiento de la NL, particularmente en los pacientes con recidivas o elevado riesgo de progresión de la ERC. La dosis recomendada es 10 mg/kg los días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas (vía intravenosa), o bien 200 mg semanales (vía subcutánea) durante al menos 2 años. Es un fármaco con buena tolerancia y mejor perfil de efectos adversos (generalmente relacionados con la administración).

### 6.2.1.6. Inhibidores de la calcineurina: tacrolimus y voclosporina

Los inhibidores de la calcineurina (ICN) inhiben la transcripción de IL-2 en los linfocitos, específicamente sobre los linfocitos T, sin afectar directamente los linfocitos B. Sin embargo, los efectos de los ICN indirectos sobre los linfocitos B están mediados a través de formas dependientes de los linfocitos T, como la inhibición de los linfocitos T *helper*, las reacciones del centro germinal, lo que afecta, por tanto, la maduración de los linfocitos B y la producción de autoanticuerpos. Además de su efecto inmunosupresor, genera un efecto antiproteinúrico adicional a través de la mejora de la lesión de los podocitos, mediante la restauración del citoesqueleto de actina.

El tratamiento con triple terapia inmunosupresora que incluya un ICN con dosis reducidas de MMF y GC puede considerarse en pacientes que no toleran la dosis estándar de MMF o en aquellos pacientes con lesión podocitaria y elevada proteinuria<sup>(12)</sup>. También puede considerarse el tratamiento en monoterapia en los pacientes con NL de clase V. La voclosporina es el único ICN aprobado por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) para el tratamiento de la NL en combinación con MMF tras los resultados de los estudios *AURORA*<sup>(13)</sup>. La dosis recomendada es de 23,7 mg/12 h por vía oral y no requiere monitorización de los niveles plasmáticos. Otro ICN de uso extendido es el tacrolimus, a una dosis recomendada de 0,10-0,15 mg/kg/día (con niveles plasmáticos objetivos de 5-7 ng/mL). Actualmente no se recomienda el

uso de ciclosporina por la mayor tasa de recidivas tras su suspensión y mayor nefrotoxicidad.

Los principales efectos adversos que se deben monitorizar son el deterioro de la función renal, mal control tensional, cefalea, diarrea, síndrome metabólico y trastornos hematológicos. No se recomienda el uso de ICN en pacientes con TFG estimada  $\leq 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> o con signos de elevada cronicidad en la biopsia renal (IFTA > 25-30%, IC > 5, etc.).

### 6.2.1.7. Azatioprina

La azatioprina (AZA) es un profármaco de la 6-mercaptopurina, un análogo de purina que, como antimetabolito, interfiere con la replicación del ADN y la síntesis de purinas en los linfocitos T y B. Fue ampliamente utilizado para el tratamiento de mantenimiento de la NL, si bien actualmente ha sido desplazado por el MMF por su menor eficacia (estudio *ALMS*) y mayor recidiva de brotes (estudios *ALMS* y *MAINTAIN*)<sup>(14-16)</sup>. Su uso se reserva en aquellos pacientes con intolerancia o falta de acceso a MMF o con deseo de embarazo. La dosis inicial oral diaria recomendada es entre 1,5 y 2 mg/kg/día (máximo 2,5 mg/kg/día) y la pauta de reducción gradual y de suspensión es similar a la del MMF. Los principales efectos adversos son trastornos de la serie hematológica, especialmente leucopenia, y gastrointestinales, que deberán monitorizarse especialmente en los pacientes con insuficiencia renal. Su uso combinado con alopurinol está contraindicado por riesgo de aplasia medular.

### 6.2.1.8. Terapia anti-CD20: rituximab y obinutuzumab

El rituximab es un anticuerpo monoclonal contra CD20 que produce una citotoxicidad mediada por complemento y mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC y CDC), deplecionando los linfocitos B CD20+. Aunque la eficacia potencial de su uso para la remisión de la enfermedad se ha demostrado en varios estudios observacionales abiertos, un ensayo clínico aleatorizado en NL, el *LUNAR*, no alcanzó el objetivo primario<sup>(17)</sup>. Sin embargo, puede ser una alternativa eficaz y segura para el tratamiento de la NL refractaria, de acuerdo con los estudios observacionales. La dosis habitual de rituximab son 2 dosis de 1 g separadas por 15 días. Se reevaluará a los 6 meses la necesidad, en función del control de la enfermedad, de administrar dosis de recuerdo de 500 mg.



El obinutuzumab es otro anticuerpo monoclonal anti-CD20 que induce una actividad *in vitro* ADCC de 35 a 100 veces mayor que rituximab. Un reciente ensayo de fase II (*NO-BILITY*) mostró una mejora en la respuesta renal hasta la semana 104 en pacientes con NL que recibieron obinutuzumab más terapia estándar en comparación con el placebo más la terapia estándar, con un buen perfil de seguridad. Actualmente, se está llevando a cabo con el mismo diseño el ensayo clínico de fase III *REGENCY* (NCT04221477). La pauta de obinutuzumab son 2 dosis de 1 g separadas en 15 días con retratamiento a los 6 meses.

### 6.3. Algoritmos de tratamiento en función de la clase histológica

Los mencionados **Algoritmos 1 a 3** hacen referencia a las recomendaciones de tratamiento de la **NL proliferativa (III/IV ± V)** con o sin criterios de mal pronóstico (clínicos, analíticos o histológicos) y de la **NL de clase V pura**. Respecto a esta última, representa el 5-10% de las NL y, a diferencia de la nefropatía membranosa primaria, típicamente no remite de forma espontánea, por lo que se recomienda tratamiento inmunosupresor de entrada si la proteinuria es  $> 1$  g/24 h. En caso de ser  $< 1$  g/24 h, el tratamiento irá dirigido a las manifestaciones extrarrenales y a la nefroprotección.

En la **NL de clase I y II** los pacientes generalmente tienen función renal normal, con proteinuria generalmente de bajo grado ( $< 1$  g), asociado en ocasiones a hematuria. Para estos pacientes, generalmente no es necesaria inmunosupresión específica más allá de aquella para el tratamiento de las manifestaciones extrarrenales (además de HCQ y nefroprotección). En aquellos pacientes con clase I y II con proteinuria en rango nefrótico deberá reevaluarse la biopsia renal y descartar la presencia de podocitopatía lúpica.

En caso de considerar tratamiento específico renal en estos pacientes, el tratamiento de elección son los GC (prednisona 20 mg/día de inicio, con posterior pauta descendente) asociados a MMF o ICN (de elección en caso de coexistencia de podocitopatía lúpica), durante al menos 6-12 meses, con descenso progresivo durante otros 6 meses.

Es importante destacar que las NL de clase I y II pueden evolucionar a clases histológicas proliferativas (III/IV), por lo que ante ausencia de respuesta al tratamiento, proteinuria  $> 2$  g en ausencia de podocitopatía lúpica o empeoramiento

de la proteinuria de forma no explicada, cabe plantear repetir la biopsia renal, ya que el abordaje terapéutico podría modificarse.

Merece mención especial la **podocitopatía lúpica**. Su comportamiento clínico es similar al de aquellos con síndrome nefrótico ópticamente normal o enfermedad por cambios mínimos, con una buena respuesta al tratamiento con GC en monoterapia, alcanzando la RRC en aproximadamente 4 semanas de tratamiento. En caso de recurrencia tras la reducción de GC o resistencia a ellos, puede considerarse el uso de ICN durante al menos 6-12 meses, con descenso progresivo durante otros 6 meses, o bien rituximab.

## 7. Seguimiento

Se recomienda el seguimiento conjunto multidisciplinar de estos pacientes con un equipo integrado por nefrólogos, especialistas en enfermedades autoinmunes sistémicas (medicina interna, reumatología), anatomopatólogos especializados en la histopatología renal y enfermería de práctica avanzada. Un objetivo real es alcanzar la RRP máximo a los 3-6 primeros meses y RRC a los 6-12 meses.

Se valorará a los pacientes con periodicidad quincenal/mensual hasta alcanzar RRP durante los 3-4 primeros meses. Posteriormente, las visitas podrán espaciarse de forma progresiva. Se monitorizará en cada visita el peso, la PA, la función renal, la albúmina sérica, el sedimento de orina, la proteinuria (cociente proteína/creatinina –CPC– reciente o 24 h), hemograma y los factores de complemento (C3, C4, CH50). Los anticuerpos anti-DNAs se solicitarán cada 3-6 meses. Los AAF se determinarán de forma orientativa cada año.

Se recomienda la repetición de la biopsia renal durante el seguimiento si se sospecha un cambio histológico o nuevas lesiones (como MAT), refractariedad al tratamiento, cuando se sospeche patología no relacionada con LES o ante la incertidumbre respecto al grado de actividad/cronicidad de las lesiones renales para decidir el tratamiento. Recomendamos, además, la realización de una biopsia renal repetida una vez alcanzada la respuesta renal aproximadamente a los 24 meses para guiar el tratamiento subsiguiente, al valorar la respuesta histológica, la persistencia de actividad subclínica y el grado de cronicidad, entre otros.

## 7.1. Duración del tratamiento

- **Clase I y II:** en caso de uso de tratamiento inmunosupresor, considerar una duración de 12 meses con posterior descenso progresivo hasta completar al menos un total de 18 meses, en función de la evolución.
- **Podocitopatía lúpica:** en caso de tratamiento con GC en monoterapia, considerar un mínimo de 4 semanas si se alcanza RRC. En caso de no alcanzar RRC a las 4 semanas, se recomienda añadir precozmente un ICN como ahorrador de GC durante al menos 6-12 meses, con descenso progresivo durante otros 6 meses. Es importante considerar que en ocasiones la podocitopatía lúpica puede solaparse con las distintas clases histológicas, por lo que habrá que adecuar el tratamiento en función de ello.
- **Clase III/IV ( $\pm$  V) y V pura:** como regla general, el tratamiento en sus distintas combinaciones deberá mantenerse alrededor de 3-5 años, si bien en algunos pacientes, especialmente en caso de recidiva y elevada actividad inmunológica, deba mantenerse por periodos más prolongados e incluso de forma indefinida.
  - **GC:** idealmente y en ausencia de síntomas extrarrenales, los pacientes deben alcanzar la dosis de 2,5-5 mg/día a los 4-6 meses. Se mantendrá la mínima dosis posible durante 12 meses tras alcanzar la RRC, a partir de la cual se puede valorar su disminución progresiva hasta la suspensión en algunos pacientes.
  - **MMF/MPA:** disminución progresiva a partir de los 18-24 meses de tratamiento (siempre que se haya alcanzado la RRC) y valorar la suspensión a los 3-5 años de tratamiento.
  - **Belimumab:** los estudios clínicos tienen una duración de 2 años, si bien hay experiencia descrita en algunas series con seguridad de belimumab más allá de los 10 años.
  - **ICN:** conviene diferenciar cuándo se utilizan los ICN asociados a otro inmunosupresor (por ejemplo, MMF) de su uso en monoterapia. En el primer caso, puede plantearse una disminución progresiva del ICN a partir de los 12-18 meses de tratamiento (siempre que se haya alcanzado la RRC) e intentar suspenderlo tras un total de 18-24 meses de tratamiento (manteniendo, mientras tanto, el otro inmunosupresor hasta completar los 3-5 años totales de tratamiento). En caso de uso en monoterapia, se recomienda realizar una tanda más prolongada, entre 24 y 36 meses (evitar el uso prolongado de ICN más allá de 3 años).

- **Rituximab:** no existe una pauta recomendada de uso de rituximab en NL a lo largo del tiempo, pero se recomienda reevaluar su uso cada 6 meses en función de las características del paciente, el tratamiento inmunosupresor concomitante, el tiempo de evolución de la NL y el grado de actividad.

## 8. Situaciones especiales

### 8.1. Embarazo

Es aconsejable realizar el seguimiento del embarazo en las pacientes con NL conjuntamente con especialistas en obstetricia (embarazo de alto riesgo) y neonatólogos, debido al riesgo aumentado de eventos perinatales adversos. Se puede planear el embarazo en las pacientes con NL inactiva, idealmente con una proteinuria < 500 mg/día. En cambio, en las pacientes con NL activa, no se recomienda el embarazo hasta un mínimo de 6 meses después de alcanzar la RRC.

En caso de deseo de embarazo, las pacientes deberán estar en tratamiento con inmunosupresores compatibles con la gestación desde al menos 3 meses antes. Esto permitirá, además del aclaramiento del fármaco, valorar el riesgo de recurrencia de la enfermedad y la tolerancia a los nuevos inmunosupresores. Las opciones terapéuticas en este caso son AZA, tacrolimus, GC, HCQ e IgG intravenosa. La seguridad de rituximab y belimumab en el embarazo no está establecida, pero no se recomiendan en la ficha técnica. Los antihipertensivos permitidos en caso de embarazo son alfametildopa, labetalol y nifedipino, y están contraindicados los IECA y los ARA-II. Se recomienda el inicio de ácido acetilsalicílico 150 mg antes de la semana 12 de gestación con el fin de minimizar el riesgo de preeclampsia.

En caso de brote renal durante la gestación, puede realizarse una biopsia renal con seguridad hasta la semana 20 de gestación. En la fase final del embarazo pueden aparecer complicaciones como hipertensión arterial y empeoramiento de la proteinuria, generando dudas razonables acerca del diagnóstico entre preeclampsia o actividad de la NL. En estos casos, la determinación de los factores angiogénicos (ratio sFlt-1/PlGF, entre otros) y de marcadores inmunológicos (anti-DNA, complemento) puede ayudar al diagnóstico diferencial.



## 8.2. Nefropatía asociada al síndrome antifosfolipídico

El síndrome antifosfolipídico (SAF) se define por la presencia de trombosis (arteriales, venosas y/o de pequeño vaso) y/o complicaciones obstétricas (abortos, muertes fetales y/o prematuridad debida a insuficiencia placentaria), junto con la presencia mantenida de AAF positivos: AL, AAC y a $\beta$ 2GPI. Alrededor de un 30-40% de los pacientes con LES tienen AAF circulantes.

La afectación renal del SAF puede ser diversa, con trombosis de las arterias o venas renales, estenosis de las arterias renales con hipertensión renovascular, además de un tipo específico de nefropatía asociada al SAF consistente en la presencia de lesiones trombóticas glomerulares, arteriolares o interlobulares. En las formas agudas se observa trombosis a nivel de arteriolas y capilares glomerulares (MAT) y en la forma crónica podemos encontrar lesiones con engrosamiento y fibrosis de la íntima, esclerosis y atrofia capsular.

Si bien no existe evidencia sólida de los beneficios de la anticoagulación en los pacientes con nefropatía asociada a SAF, se recomienda la administración de fármacos anti-vitamina K (acenocumarol o warfarina) con un objetivo de INR 2-3. Con vistas a la planificación de la gestación, se debe tener en cuenta el cambio a heparina en la valoración preconcepcional por el riesgo de teratogenicidad asociado a los anticoagulantes orales. En el caso de la nefropatía asociada a SAF en pacientes con SAF catastrófico, además del tratamiento con anticoagulación y GC, se debe valorar la asociación de los recambios plasmáticos, IgG intravenosa y, en casos refractarios, rituximab o eculizumab.

## 8.3. Nefritis lúpica refractaria o resistente al tratamiento

No existe una definición unificada acerca de refractariedad en la NL, pero puede considerarse como aquella que no muestra respuesta a los 3-6 meses de tratamiento de acuerdo con los **Algoritmos 1 a 3** (o 4 semanas, en caso de insuficiencia renal aguda o glomerulonefritis rápidamente progresiva).

Antes de catalogar la NL como refractaria, se deberá verificar un diagnóstico correcto, descartar la coexistencia de otras patologías renales como podocitopatías genéticas, enfermedades asociadas a desregulación del sistema del complemento u otras enfermedades (polimorfismos en *APOL-1*, etc.). Asimismo, se verificará una adecuada adherencia al tratamiento, asegurar una correcta dosificación farmacológica y un tratamiento nefroprotector óptimo. Si se sospecha un cambio de clase histológica, nuevos diagnósticos (por ejemplo, MAT asociada a SAF) o dudas sobre una posible progresión de lesiones crónicas, se debe considerar la realización de una nueva biopsia renal.

En cuanto al tratamiento, los pacientes que recibieron una pauta de tratamiento basada en análogos de MMF se cambiarán a una pauta basada en CFM y viceversa. También puede considerarse la prolongación del tratamiento con CFM (hasta 9 *bolus*). En caso de NL resistente a tratamientos de eficacia contrastada, se recomienda el uso de tratamientos alternativos (uso compasivo), en función de las características del paciente, como anti-CD20 (rituximab, obinutuzumab u ocrelizumab), anifrolumab, inhibidores del complemento (eculizumab, ravulizumab), IgG intravenosa, leflunomida, secukinumab, terapias combinadas, el uso compasivo de fármacos dirigidos contra células plasmáticas (bortezomib, daratumumab) o, en casos concretos, terapia de células CAR-T.

## 8.4. Recidiva de nefritis lúpica

Alrededor del 10-50% de los pacientes con NL presentan recidivas y se caracterizan por la aparición o el aumento de proteinuria, cambios en el sedimento urinario o empeoramiento de la función renal. Estas se tratan con la misma pauta inicial, si esta fue efectiva, teniendo presente en el caso de que se opte por CFM no superar la dosis máxima recomendada de 10 gramos. Es recomendable el tratamiento *add-on* con belimumab en los pacientes con NL recurrente y lesiones proliferativas en la biopsia renal.

En este escenario de recurrencia, deberemos ser más cautos en cuanto a la duración del tratamiento, prolongando su uso o realizando un descenso más gradual. Incluso en caso de múltiples recaídas, puede ser prudente no llegar a retirar el tratamiento inmunosupresor y mantener de forma indefinida dosis bajas que permitan el control de la enfermedad.

## 8.5. Nefritis lúpica y enfermedad renal crónica avanzada

Los principales factores de riesgo de progresión a ERC terminal son: la clase histológica (hasta un 25% de los pacientes con clases III y IV; 10% en clase V; menor del 2% en clase I y II), no alcanzar una respuesta renal, al menos parcial, y la presencia concomitante de factores de riesgo cardiovascular. En los pacientes que requieran terapia renal sustitutiva, puede utilizarse indistintamente cualquier modalidad como la hemodiálisis, la diálisis peritoneal o el trasplante renal, siendo de elección esta última. Para realizar un trasplante renal se recomienda al menos 6-12 meses de inactividad clínica e, idealmente, serológica, con una monitorización estrecha de los niveles de AAF por el mayor riesgo de complicaciones vasculares asociadas.

La inmunosupresión en los pacientes con ERC estadio 5 en diálisis irá guiada por los síntomas extrarrenales. Se recomienda mantener en la medida de lo posible la HCQ, si bien se reducirá la dosis en un 25-50%, sin sobrepasar los 200 mg/día, siendo de especial importancia los controles oftalmológicos anuales.

## 9. Bibliografía

1. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Sep;71(9):1400-12. **PMID: 31385462**
2. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int*. 2018 Apr;93(4):789-96. **PMID: 29459092**
3. KDIGO 2023 Clinical Practice Guideline for the Management of Lupus Nephritis. Disponible en: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2023/03/KDIGO-2023-Lupus-Nephritis-Guideline-Public-Review-9-Mar-2023.pdf>
4. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):713-23. **PMID: 32220834**
5. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2023 Oct 12;ard-2023-224762. Epub ahead of print. **PMID: 37827694**
6. Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*. 2020 Aug;76(2):265-81. **PMID: 32220510**
7. Rojas-Rivera JE, García-Carro C, Ávila AI, Espino M, Espinosa M, Fernández-Juárez G, et al. Consensus document of the Spanish Group for the Study of the Glomerular Diseases (GLOSEN) for the diagnosis and treatment of lupus nephritis. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2023 Jan-Feb;43(1):6-47. **PMID: 37211521**
8. Kant S, Kronbichler A, Geetha D. Principles of Immunosuppression in the Management of Kidney Disease: Core Curriculum 2022. *Am J Kidney Dis*. 2022 Sep;80(3):393-405. Erratum in: *Am J Kidney Dis*. 2023 Jan;81(1):125. **PMID: 35440396**
9. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed Ede R, Danielli MG, 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*. 2002 Aug;46(8):2121-31. **PMID: 12209517**
10. Ruiz-Iratorza G, Dueña-Bartolome L, Dunder S, Varona J, Gómez-Carballo C, Domínguez-Cainzos J, et al. EuroLupus cyclophosphamide plus repeated pulses of methyl-prednisolone for the induction therapy of class III, IV and V lupus nephritis. *Autoimmun Rev*. 2021 Oct;20(10):102898. **PMID: 34274543**
11. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2009 May;20(5):1103-12. **PMID: 19369404**
12. Liu Z, Zhang H, Liu Z, Xing C, Fu P, Ni Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015 Jan 6;162(1):18-26. **PMID: 25383558**
13. Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, Arriens C, Caster DJ, Romero-Díaz J, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 May 29;397(10289):2070-80. **PMID: 33971155**
14. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2011 Nov 17;365(20):1886-95. **PMID: 22087680**
15. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Petrovic R, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis*. 2010 Dec;69(12):2083-9. **PMID: 20833738**
16. Tamirou F, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Fiehn C, et al. Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar;75(3):526-31. **PMID: 25757867**
17. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sánchez-Guerrero J, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012 Apr;64(4):1215-26. **PMID: 22231479**
18. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med*. 2020;383(12):1117-28. **PMID: 32937045**



# Caso clínico 1

## Nefritis lúpica recurrente y refractaria: enfoque terapéutico con ciclofosfamida y belimumab

Andrea Vendola<sup>1</sup>, Olga Araújo<sup>1\*</sup>, Adriana García<sup>2</sup>, Ricard Cervera<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Enfermedades Autoinmunes. Hospital Clínic de Barcelona

<sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínic de Barcelona

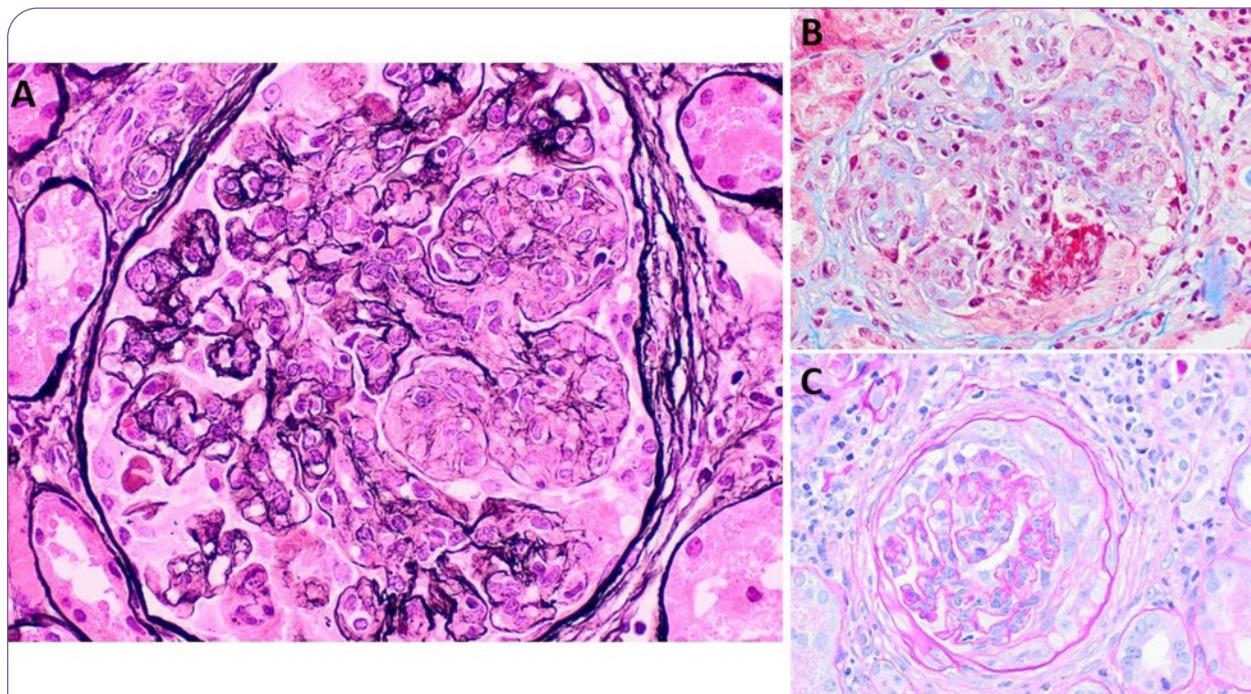
Se presenta el caso de una paciente de 65 años, sin antecedentes de interés ni hábitos tóxicos, que fue diagnosticada de lupus eritematoso sistémico (LES) en 1999 y de síndrome antifosfolípido (SAF) en 2019. Inicialmente, la enfermedad se manifestó con poliartritis de las manos, alopecia, astenia y vasculitis del miembro inferior izquierdo. Se constató la presencia de autoanticuerpos en el análisis de sangre, incluyendo anticuerpos antinucleares (ANA), anti-DNA, anti-Ro, anti-RNP y anti-Sm. Después de presentar intolerancia a varios fármacos (hidroxicloroquina, metotrexato, leflunomida), la paciente logró alcanzar la remisión clínica con el uso de prednisona y azatioprina. En 2019, a raíz de una trombosis venosa profunda en el miembro inferior derecho y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, se inició tratamiento con acenocumarol.

En septiembre de 2020, la paciente requirió hospitalización debido a la aparición de edemas y lesiones eritematosas en las extremidades. Los análisis de sangre periférica revelaron un aumento de los reactantes de fase aguda, anemia (hemoglobina -Hb-: 9,6 g/dL), linfopenia (500/μL) y niveles elevados de anticuerpos anti-DNA. Además, la analítica de orina mostró un cociente proteína/creatinina (uPCR) elevado (2.165 mg/g) y una proteinuria en orina de 24 h de 7.472 mg. Se realizó una biopsia renal percutánea guiada por ecografía, que objetivó una nefropatía lúpica de clase III. Se inició tratamiento inmunodepresor con la administración de pulsos intravenosos de metilprednisolona (250 mg/día

durante 3 días consecutivos), seguidos de prednisona oral (30 mg/día en pauta descendente) y micofenolato de metilo oral (500 mg/12 horas), reemplazado posteriormente por ácido micofenólico (360 mg/8 horas) debido a intolerancia gastrointestinal. En los meses sucesivos se observó una normalización de los valores de proteinuria, aunque la paciente continuaba presentando síntomas de intolerancia gastrointestinal relacionados con la toma del ácido micofenólico, lo que afectaba su adherencia al tratamiento.

En abril de 2023, la paciente presentó de nuevo lesiones cutáneas y edemas en las extremidades inferiores. Los análisis de sangre revelaron un aumento de los reactantes de fase aguda y niveles elevados de anticuerpos anti-dsDNA. Además, los análisis de orina mostraron un uPCR de 1.903 mg/g y una proteinuria en orina de 24 h de 1.314 mg. Ante esta situación, se decidió realizar una segunda biopsia renal, que reveló la presencia de una nefropatía lúpica de clase IV (índice de actividad de 10/24 e índice de cronicidad de 1/12) (**Figura 1**).

Dada la nueva afectación renal y la historia clínica de la paciente, se decidió adoptar un enfoque terapéutico de inducción a la remisión con pulsos de metilprednisolona (250 mg/24 h durante 3 días), seguido de 30 mg/día de prednisona oral en pauta descendente, junto con ciclofosfamida intravenosa (pauta del *Euro-Lupus Nephritis Trial*) y belimumab (10 mg/kg días 0, 14 y 28 seguido de 10 mg/kg cada 28 días)<sup>(1)</sup>.



**Figura 1.** Biopsia renal. Nefropatía lúpica de clase IV. A: capilares dilatados con hiper celularidad endocapilar (plata 400×); B: necrosis focal (tricrómico 200×); C: semiluna celular (PAS 200×).

## Discusión

La nefritis lúpica (NL) es una manifestación común y grave que afecta, aproximadamente, al 40% de los pacientes con LES, especialmente durante los primeros 5 años tras el diagnóstico<sup>(2)</sup>. La NL puede presentarse en diversas formas clínicas, desde anomalías asintomáticas en el sedimento urinario con preservación de la función renal hasta síndromes nefríticos o nefróticos con progresión rápida hacia la insuficiencia renal<sup>(3)</sup>.

Existen varias opciones terapéuticas para el tratamiento de la NL<sup>(4)</sup>. El tratamiento estándar suele consistir en una combinación de hidroxycloquina y glucocorticoides, que a menudo se administran en forma de pulsos intravenosos para lograr la inducción a la remisión. Además, se recomienda el uso de micofenolato o ciclofosfamida como parte de este régimen de inducción a la remisión y tanto micofenolato como azatioprina, ambos combinados con dosis bajas de glucocorticoides, para el mantenimiento de la remisión<sup>(4)</sup>.

Recientemente, se ha aprobado el uso de belimumab, un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 $\lambda$  que neutraliza el factor activador de los linfocitos B soluble<sup>(5)</sup>, como primer

fármaco biológico para el tratamiento de la NL activa. En el ensayo clínico en fase III *BLISS-LM*<sup>(6)</sup> se asignó aleatoriamente a 448 pacientes con NL activa comprobada por biopsia a recibir belimumab intravenoso (10 mg/kg) o placebo, los días 0, 14, 28 y cada 28 días, además del tratamiento estándar. El tratamiento estándar de inducción podía consistir en ciclofosfamida o micofenolato, junto con pulsos intravenosos de metilprednisolona. La terapia estándar de mantenimiento consistía en azatioprina o micofenolato. Las características iniciales de los pacientes estaban equilibradas entre los 2 grupos (**Tabla 1**): el 88% de los pacientes era de sexo femenino, con una edad media (desviación estándar –DE–) de 33,4 (10,7) años y el 58% tenía una NL de clase III o IV. El objetivo principal del estudio fue evaluar la respuesta principal de eficacia renal (*primary efficacy renal response* –PERR–) en la semana 104, definida como un cociente proteína/creatinina urinario (uPCR)  $\leq 0,7$  g/g, una tasa estimada de filtrado glomerular (TEFG) no inferior al 20% de los valores previos al brote, sin necesidad de terapia de rescate. La respuesta renal completa (RRC) fue un objetivo secundario, definida como un uPCR  $< 0,5$  g/g, una TEFG no inferior al 10% del valor previo al brote y sin necesidad de terapia de rescate. Los resultados del estudio mostraron que un mayor porcentaje de pacientes del grupo tratado con belimumab


**Tabla 1. Características demográficas y clínicas basales de la población con intención de tratar modificada del estudio BLISS-LN(5)**

Características	Belimumab N = 223	Placebo N = 223	Total N = 446
Sexo femenino, n (%)	197 (88)	196 (88)	393 (88)
Edad, años <sup>a</sup>	33,7 ± 10,7	33,1 ± 10,6	33,4 ± 10,7
<b>Raza o grupo étnico, n (%)<sup>b</sup></b>			
Asiático	114 (51)	109 (49)	223 (50)
Blanco	73 (33)	75 (34)	148 (33)
Negro	30 (13)	31 (14)	61 (14)
Nativo indio americano o nativo de Alaska	4 (2)	6 (3)	10 (2)
Múltiples razas o grupos étnicos	2 (1)	2 (1)	4 (1)
<b>Región geográfica, n (%)</b>			
Asia	106 (48)	105 (47)	211 (47)
Europa	41 (18)	45 (20)	86 (19)
Estados Unidos o Canadá	38 (17)	38 (17)	76 (17)
Resto de América	38 (17)	35 (16)	73 (16)
Tiempo medio desde el diagnóstico de LES hasta la aleatorización (RI), años <sup>c</sup>	3,3 (0,3-8,1)	3,3 (0,2-8,0)	3,3 (0,2-8,1)
Tiempo medio desde el diagnóstico de nefritis lúpica hasta la aleatorización (RI), años <sup>c</sup>	0,2 (0,1-3,3)	0,2 (0,1-3,4)	0,2 (0,1-3,3)
<b>Clase de nefritis lúpica, n (%)<sup>d</sup></b>			
III o IV	126 (56)	132 (59)	258 (58)

BRA: bloqueador del receptor de angiotensina; FRG: filtración renal glomerular; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; LES: lupus eritematoso sistémico; RI: rango intercuartílico.

<sup>a</sup> Variables continuas expresadas en media ± desviación estándar. Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo; <sup>b</sup> los pacientes informaron sobre la raza o el grupo étnico. Los pacientes se contaron en una sola categoría; <sup>c</sup> la duración se refiere al tiempo (en años) que la enfermedad estuvo presente en el momento de la selección. La duración fue calculada como la fecha de selección menos la fecha de diagnóstico más 1, dividido por 365,25; <sup>d</sup> las clases de nefritis lúpica por biopsia renal (según la clasificación de la International Society of Nephrology y la Renal Pathology Society) van del I al VI. Estas clases se definen de acuerdo con los cambios morfológicos en los glomérulos. La clase III denota nefritis lúpica focal, la clase IV nefritis lúpica difusa y la clase V nefritis lúpica membranosa; <sup>e</sup> la actividad de la enfermedad se evaluó con el Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), un índice ponderado de 24 ítems de la actividad del lupus que va de 0 a 105, donde las puntuaciones más altas indican una mayor actividad de la enfermedad. El descriptor de proteinuria se modificó con el uso de la versión SLEDAI-2000 (SLEDAI-2K), que considera proteinuria nueva y persistente aquella de más de 0,5 g en 24 horas.

Características	Belimumab N = 223	Placebo N = 223	Total N = 446
<b>III y V o IV y V</b>	61 (27)	55 (25)	116 (26)
<b>V</b>	36 (16)	36 (16)	72 (16)
<b>Cociente proteína/creatinina en orina<sup>a</sup></b>	3,2 ± 2,7	3,5 ± 3,6	3,4 ± 3,2
<b>Cociente proteína/creatinina ≥ 3, n de pacientes (%)</b>	91 (41)	92 (41)	183 (41)
<b>FRG estimado, mL/minuto/1,73 m<sup>2</sup></b>	100,0 ± 37,7	101,0 ± 42,7	100,5 ± 40,2
<b>Categoría de FRG estimada, n (%)</b>			
≥ 60 mL/minuto/1,73 m <sup>2</sup>	190 (85)	182 (82)	372 (83)
≥ 90 mL/minuto/1,73 m <sup>2</sup>	131 (59)	133 (60)	264 (59)
<b>SLEDAI-2k<sup>a,e</sup></b>	12,5 ± 5,3	12,2 ± 4,8	12,3 ± 5,0
<b>Biomarcadores</b>			
<b>Anticuerpos antinucleares, n (%)</b>	194 (87)	197 (88)	391 (88)
<b>Anticuerpos anti-DNA<sub>n</sub>, n (%)</b>	173 (78)	169 (76)	342 (77)
<b>Anticuerpos anti-C1q, n/n total (%)</b>	181/223 (81)	172/221 (78)	353/223 (79)
<b>Anticuerpos anti-Sm, n/n total (%)</b>	73/223 (33)	72/219 (33)	145/223 (33)
<b>Complemento C3 &lt; 90 mg/dL, n (%)</b>	134 (60)	133 (60)	267 (60)
<b>Complemento C4 &lt; 10 mg/dL, n (%)</b>	65 (29)	58 (26)	123 (28)
<b>Tratamientos previos, n (%)</b>			
<b>Algún fármaco antimalárico</b>	166 (74)	154 (69)	320 (72)
<b>IECA o BRA</b>	147 (66)	150 (67)	297 (67)

BRA: bloqueador del receptor de angiotensina; FRG: filtración renal glomerular; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; LES: lupus eritematoso sistémico; RI: rango intercuartílico.

<sup>a</sup>Variables continuas expresadas en media ± desviación estándar. Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo; <sup>b</sup>los pacientes informaron sobre la raza o el grupo étnico. Los pacientes se contaron en una sola categoría; <sup>c</sup>la duración se refiere al tiempo (en años) que la enfermedad estuvo presente en el momento de la selección. La duración fue calculada como la fecha de selección menos la fecha de diagnóstico más 1, dividido por 365,25; <sup>d</sup>las clases de nefritis lúpica por biopsia renal (según la clasificación de la International Society of Nephrology y la Renal Pathology Society) van del I al VI. Estas clases se definen de acuerdo con los cambios morfológicos en los glomérulos. La clase III denota nefritis lúpica focal, la clase IV nefritis lúpica difusa y la clase V nefritis lúpica membranosa; <sup>e</sup>la actividad de la enfermedad se evaluó con el Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), un índice ponderado de 24 ítems de la actividad del lupus que va de 0 a 105, donde las puntuaciones más altas indican una mayor actividad de la enfermedad. El descriptor de proteinuria se modificó con el uso de la versión SLEDAI-2000 (SLEDAI-2K), que considera proteinuria nueva y persistente aquella de más de 0,5 g en 24 horas.



alcanzó la PERR en comparación con el grupo placebo (43 vs. 32%;  $p = 0,03$ ). Además, se observó una mayor tasa de RRC en el grupo tratado con belimumab (30 vs. a 20%;  $p = 0,02$ ). Esta diferencia también se había observado en la semana 52 (47 vs. 35%;  $p = 0,02$ ). Asimismo, se encontró un menor riesgo de acontecimientos renales o muerte en el grupo tratado con belimumab (HR: 0,51;  $p = 0,001$ ). El perfil de seguridad de belimumab más el tratamiento estándar fue comparable al del tratamiento estándar solo.

Un análisis adicional del estudio *BLISS-LN* examinó diversos subgrupos de pacientes para evaluar si la respuesta al tratamiento difería según la clase histológica de NL, el tipo de régimen de tratamiento estándar y los valores iniciales de proteinuria<sup>(7)</sup>. Estos análisis sugirieron que el beneficio de añadir belimumab al tratamiento estándar fue más pronunciado en los pacientes con NL con un componente histológico proliferativo (NL de clase III-IV) y con niveles basales de uPCR inferiores a 3 g/g. Además, se observó una reducción significativa en el riesgo de recaída de la NL en el grupo tratado con belimumab (59%) en comparación con el placebo y se redujo el riesgo de desarrollar enfermedad renal terminal.

En resumen, la adición de belimumab al tratamiento estándar ha demostrado ser beneficiosa en el control de la actividad de la NL, la prevención de recaídas y la preservación de la función renal. Estos hallazgos respaldan la inclusión de belimumab como una opción terapéutica importante en el tratamiento de la NL en pacientes con LES, como recientemente han propuesto las guías de 2021 de la Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) para el tratamiento de la nefropatía lúpica<sup>(8)</sup> y las recomendaciones de 2023 de la European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) para el tratamiento del LES<sup>(9)</sup>.

## Conclusiones

1. La NL es una complicación frecuente y grave del LES y su tratamiento es crucial para prevenir el daño renal y preservar la función renal.

2. El tratamiento convencional de la NL incluye una combinación de hidroxicloroquina y glucocorticoides, además del uso de agentes inmunodepresores como micofenolato o ciclofosfamida.
3. La introducción de belimumab desde la inducción ha demostrado ser beneficiosa en el control de la actividad de la NL y la preservación de la función renal.

## Referencias

1. Centro de Información de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA). Ficha Técnica Benlysta. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11700001/FT\\_11700001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11700001/FT_11700001.html)
2. Hoover PJ, Costenbader KH. Insights into the epidemiology and management of lupus nephritis from the US rheumatologist's perspective. *Kidney Int.* 2016 Sep;90(3):487-92. PMID: 27344205
3. Moroni G, Depetri F, Ponticelli C. Lupus nephritis: When and how often to biopsy and what does it mean? *J Autoimmun.* 2016 Nov;74:27-40. PMID: 27349351
4. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jun;79(6):713-23. PMID: 32220834
5. Ruiz-Irastorza G, Bertsias G. Treating systemic lupus erythematosus in the 21st century: new drugs and new perspectives on old drugs. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Dec 5;59(Suppl5):v69-v81. PMID: 33280011
6. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med.* 2020 Sep 17;383(12):1117-28. PMID: 32937045
7. Rovin BH, Furie R, Teng YKO, Contreras G, Malvar A, Yu X, et al. A secondary analysis of the Belimumab International Study in Lupus Nephritis trial examined effects of belimumab on kidney outcomes and preservation of kidney function in patients with lupus nephritis. *Kidney Int.* 2022 Feb;101(2):403-13. PMID: 34560137
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021 Oct;100(4S):S1-S276. PMID: 34556256
9. Boumpas D. EULAR-Recommendations on the management of lupus. Presented at: EULAR 2023 Congress. Milan, Italy: May 31 to June 3.

# Caso clínico 2

## Paciente de 28 años con lupus eritematoso sistémico refractario al tratamiento estándar

José Carlos Asenjo, Olga Araújo, Ricard Cervera, Gerard Espinosa\*

Servicio de Enfermedades Autoinmunes. Hospital Clínic de Barcelona

Se trata de una paciente de 28 años diagnosticada de lupus eritematoso sistémico (LES) en 2018, con una clínica de poliartritis, eritema malar y alopecia, anticuerpos antinucleares (ANA) elevados, anti-DNA<sub>n</sub>, anti-Sm, anti-Ro y anti-RNP positivos e hipocomplementemia. La determinación de anticuerpos antifosfolípidicos fue negativa. Inició tratamiento con hidroxicloroquina y glucocorticoides orales, sin conseguir mejorar la afectación articular ni los marcadores biológicos de actividad, por lo que se añadió metotrexato. Desafortunadamente y debido a efectos adversos gastrointestinales, el metotrexato se debió suspender.

En abril de 2021, debido a un brote cutáneo y articular de LES, se asoció al tratamiento azatioprina. Tres meses después se detectó una proteinuria en orina de 24 horas superior a 2 gramos. Una biopsia renal mostró una nefropatía lúpica de clase III. Ante estos hallazgos, se administraron pulsos de metilprednisolona diarios durante 3 días, seguidos de prednisona oral en pauta descendente (a partir de 30 mg/día) y se reemplazó la azatioprina por micofenolato de mofetilo (MMF), con disminución de la proteinuria. Sin embargo, la paciente experimentó una evolución clínica desfavorable, al presentar un nuevo brote en octubre de 2021 caracterizado por pericarditis y un aumento de la proteinuria a 1.200 mg en orina de 24 horas. En esta ocasión, se administraron nuevamente pulsos de metilprednisolona seguidos de pulsos de ciclofosfamida (CFM), de acuerdo con el protocolo del ensayo clínico *Euro-Lupus Nephritis Trial*. Tras 6 pulsos de CFM, la proteinuria disminuyó a 700

mg en orina de 24 horas y se siguió con azatioprina en lugar de MMF y con colchicina. A nivel inmunológico la paciente continuó con títulos elevados de anticuerpos anti-DNA<sub>n</sub> y desde el punto de vista clínico resultó imposible descender la dosis de prednisona por debajo de 20 mg diarios debido a brotes de poliartritis.

En este escenario clínico, debido a la persistencia de la afectación articular, la respuesta renal parcial, la elevación mantenida de marcadores biológicos de actividad (anticuerpos anti-DNA<sub>n</sub> e hipocomplementemia) y la refractariedad a los tratamientos empleados, se decidió iniciar en marzo de 2022 el tratamiento con belimumab 200 mg por vía subcutánea<sup>(1)</sup>. Tras el inicio de belimumab, la paciente presentó un nuevo brote de pericarditis, pero de forma gradual se observó una disminución clara en la actividad de su enfermedad sin más brotes de artritis ni pericarditis. El índice Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) clínico fue de 0 en los últimos 6 meses. Además, presentó una reducción de la proteinuria a un mínimo de 300 mg en orina de 24 horas, con lo que la dosis de prednisona se pudo reducir a 5 mg/día. Desde el punto de vista biológico, la paciente persistió con hipocomplementemia. A pesar de haber experimentado brotes clínicos desde el diagnóstico de la enfermedad, no ha sufrido daño crónico durante los 5 años de evolución del LES, con un SDI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index) de 0.



## Discusión

En la práctica clínica diaria, aproximadamente un 10% de los pacientes presentan una actividad clínico-biológica persistente a pesar de recibir un tratamiento estándar óptimo<sup>(2)</sup>. Esta situación es preocupante sobre todo en pacientes jóvenes, con una esperanza de vida prolongada, ya que la continua actividad inflamatoria del LES conduce de forma inexorable al desarrollo de daño orgánico irreversible. En un periodo de 10 años desde el diagnóstico, más del 50% de los pacientes con LES desarrollan daño en órganos diana y entre el 30 y el 50% de ellos lo hace en los primeros 5 años<sup>(3)</sup>.

Hasta hace poco tiempo no se contaba con otras alternativas terapéuticas para este escenario clínico. Sin embargo, la introducción del fármaco biológico belimumab ha marcado un punto de inflexión en el tratamiento contemporáneo del LES en este grupo de pacientes. El belimumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 que inhibe de forma selectiva el factor activador de las células B (BLyS), lo que reduce su supervivencia y la diferenciación hacia células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas. En 2011, la European Medicines Agency aprobó su uso como tratamiento adyuvante para pacientes mayores de 18 años con LES, autoanticuerpos positivos y un alto grado de actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento estándar<sup>(4,5)</sup>. Más tarde, también mostró su eficacia como tratamiento adyuvante a la terapia estándar en los pacientes con nefropatía lúpica<sup>(6)</sup>.

La eficacia del belimumab ha sido demostrada a través de los ensayos clínicos de fase III *BLISS-52*, *BLISS-76*, *BLISS-SC* y *BLISS-LN* (**Tabla 1**)<sup>(4-7)</sup>. Estos estudios han comparado el tratamiento estándar junto con placebo con la combinación de tratamiento estándar y belimumab, y han evidenciado de manera consistente una reducción significativa de la actividad de la enfermedad medida mediante el índice de respuesta combinado del LES (*Systemic Lupus Erythematosus Responder Index* –SRI–). Además, se ha constatado que este fármaco reduce el riesgo de brotes graves y desempeña un papel como ahorrador de corticoides. Los análisis *post hoc* respaldan estos resultados (**Tabla 2**)<sup>(8-10)</sup> y destacan el papel del belimumab en la reducción de la progresión del daño orgánico de la enfermedad, especialmente en pacientes con marcadores de actividad elevados<sup>(11)</sup>.

En resumen, el belimumab ha demostrado ser una opción terapéutica eficaz para pacientes con LES que presentan persistencia de la actividad clínica a pesar del tratamiento estándar. Su capacidad para reducir la actividad de la enfermedad, prevenir brotes graves y disminuir el daño orgánico lo convierte en una opción valiosa, especialmente en pacientes jóvenes con una esperanza de vida prolongada. Es de destacar que las recomendaciones de 2023 de la European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) para el tratamiento del LES proponen la administración de los tratamientos inmunomoduladores/inmunodepresores, como el belimumab, de forma precoz en los pacientes que no responde a la hidroxicloroquina (sola o en combinación con glucocorticoides) o en los pacientes en los que no se puede disminuir la dosis de glucocorticoides por debajo de la dosis aceptable para su uso crónico ( $\leq 5$  mg/día)<sup>(12)</sup>.

## Conclusiones

1. La persistencia de la actividad clínica en pacientes con LES a pesar del tratamiento óptimo es común y puede causar daño irreversible en los órganos diana.
2. El belimumab, un fármaco biológico, ha marcado un punto de inflexión en el tratamiento del LES, al proporcionar una opción terapéutica adicional para pacientes con actividad de la enfermedad persistente.
3. Los ensayos clínicos en fase III han demostrado de forma consistente que el belimumab reduce de manera significativa la actividad de la enfermedad en comparación con el tratamiento estándar.
4. El belimumab también ha demostrado reducir el riesgo de brotes graves y puede disminuir la necesidad de glucocorticoides en los pacientes con LES (tanto renal como extrarrenal).
5. Los análisis posteriores han respaldado estos resultados y han destacado el papel del belimumab en la reducción de la progresión del daño orgánico en pacientes con marcadores elevados de actividad.

**Tabla 1. Comparación de los 4 estudios principales que evaluaron el uso de belimumab en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico**

Estudio Año	Pacientes evaluados	Diseño del estudio	Tratamiento	Resultados principales
<b>BLISS-52<sup>(4)</sup></b> 2011	865	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Belimumab i.v. + tratamiento estándar vs. Placebo + tratamiento estándar	Belimumab en comparación con placebo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor tasa de respuesta clínica (SRI)<sup>a</sup></li> <li>• Reducción de brotes</li> <li>• Función renal estable en comparación con empeoramiento en el grupo placebo</li> </ul>
<b>BLISS-76<sup>(5)</sup></b> 2011	819	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Belimumab i.v. + tratamiento estándar vs. Placebo + tratamiento estándar	Belimumab en comparación con placebo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor tasa de respuesta clínica (SRI)<sup>a</sup></li> <li>• Reducción de SLEDAI</li> <li>• Reducción de brotes graves</li> </ul>
<b>BLISS-LN<sup>(6)</sup></b> 2020	448	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Belimumab i.v. + tratamiento estándar vs. Placebo + tratamiento estándar	Belimumab en comparación con placebo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor tasa de respuesta renal completa o parcial</li> <li>• Reducción de brotes de nefritis lúpica</li> <li>• Reducción de glucocorticoides</li> <li>• Mejora de la función renal</li> <li>• Disminución de la proteinuria</li> </ul>
<b>BLISS-SC<sup>(7)</sup></b> 2017	836	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Belimumab s.c. + tratamiento estándar vs. Placebo + tratamiento estándar	Belimumab s.c. en comparación con placebo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor tasa de respuesta clínica (SRI4)<sup>b</sup></li> <li>• Reducción de brotes</li> <li>• Perfil de seguridad similar</li> </ul>

<sup>a</sup> Criterios SRI (Systemic Lupus Erythematosus Responder Index): se definió como respondedor al paciente que presentara una reducción de al menos 4 puntos en la puntuación del Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SELENA-SLEDAI) (definida como clínicamente significativa), ninguna puntuación nueva en el dominio orgánico BILAG A, ninguna puntuación nueva en el dominio orgánico BILAG B y ningún empeoramiento en la puntuación PGA (aumento < 0,3) en la semana 52, en comparación con el valor basal; <sup>b</sup> el SRI4 es un índice compuesto que requiere una reducción de  $\geq 4$  puntos en la puntuación SELENA-SLEDAI, ningún empeoramiento (aumento de < 0,3 con respecto al valor basal) en la evaluación global del médico (en una escala analógica visual de 0-10 cm) y ninguna nueva puntuación en el dominio de órganos A del BILAG o 2 nuevas puntuaciones en el dominio de órganos B del BILAG en la semana 52, en comparación con el valor basal.

## Referencias

1. Centro de Información de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA). Ficha Técnica Benlysta. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11700001/FT\\_11700001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11700001/FT_11700001.html)
2. Tselios K, Gladman DD, Touma Z, Su J, Anderson N, Urowitz MB. Disease course patterns in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2019 Jan;28(1):114-22. PMID: 30526328
3. Urowitz MB, Gladman DD, Ibáñez D, Fortín PR, Bae SC, Gordon C, et al. Evolution of disease burden over five years in a multicenter inception systemic lupus erythematosus cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Jan;64(1):132-7. PMID: 21954226



**Tabla 2. Resultados principales de algunos de los análisis post hoc de los estudios BLISS-52, BLISS-76 y BLISS-NL**

Estudio	Título del análisis post hoc	Año de publicación	Resultados principales
<b>BLISS-52</b> <b>BLISS-76</b>	Belimumab reduces autoantibodies, normalizes low complement levels, and reduces select B cell populations in patients with systemic lupus erythematosus <sup>(8)</sup>	2012	El belimumab parece promover la normalización de la actividad serológica y reducir los subconjuntos de células B dependientes de BlyS en el LES serológica y clínicamente activo
<b>BLISS-52</b> <b>BLISS-76</b>	Cumulative corticosteroid dose over fifty-two weeks in patients with systemic lupus erythematosus: pooled analyses from the phase III belimumab trials <sup>(9)</sup>	2016	Reducción en la dosis acumulada de glucocorticoides en los pacientes tratados con belimumab
<b>BLISS-LN</b>	A secondary analysis of the Belimumab International Study in Lupus Nephritis trial examined effects of belimumab on kidney outcomes and preservation of kidney function in patients with lupus nephritis <sup>(10)</sup>	2022	La adición de belimumab al tratamiento estándar en NL podría: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ser efectivo en la preservación de la función renal en pacientes con NL</li> <li>• Atenuar el riesgo de reagudización de la NL</li> <li>• Atenuar el descenso de la TEFG</li> </ul>

LES: lupus eritematoso sistémico; NL: nefropatía lúpica; TEFG: tasa estimada de filtración glomerular.

- Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jiménez RE, et al.; BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Feb 26;377(9767):721-31. [PMID: 21296403](#)
- Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, et al.; BLISS-76 Study Group. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011 Dec;63(12):3918-30. [PMID: 22127708](#)
- Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med*. 2020 Sep 17;383(12):1117-28. [PMID: 32937045](#)
- Stohl W, Schwarting A, Okada M, Scheinberg M, Doria A, Hammer AE, et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus: A Fifty-Two-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Arthritis Rheumatol*. 2017 May;69(5):1016-27. [PMID: 28118533](#)
- Stohl W, Hiepe F, Latinis KM, Thomas M, Scheinberg MA, Clarke A, et al.; BLISS-52 Study Group; BLISS-76 Study Group. Belimumab reduces autoantibodies, normalizes low complement levels, and reduces select B cell populations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Jul;64(7):2328-37. [PMID: 22275291](#)
- Van Vollenhoven RF, Petri M, Wallace DJ, Roth DA, Molta CT, Hammer AE, et al. Cumulative Corticosteroid Dose Over Fifty-Two Weeks in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: Pooled Analyses From the Phase III Belimumab Trials. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Sep;68(9):2184-92. [PMID: 26992106](#)
- Rovin BH, Furie R, Teng YKO, Contreras G, Malvar A, Yu X, et al. A secondary analysis of the Belimumab International Study in Lupus Nephritis trial examined effects of belimumab on kidney outcomes and preservation of kidney function in patients with lupus nephritis. *Kidney Int*. 2022 Feb;101(2):403-13. [PMID: 34560137](#)
- Urowitz MB, Aranow C, Asukai Y, Bass DL, Bruce IN, Chauhan D, et al. Impact of Belimumab on Organ Damage in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022 Nov;74(11):1822-8. [PMID: 35439360](#)
- Boumpas D. EULAR-Recommendations on the management of lupus. Presented at: EULAR 2023 Congress. Milan, Italy: May 31 to June 3.

# Comentarios bibliográficos

Gema M. Lledó Ibáñez

Servicio de Enfermedades Autoinmunes. Hospital Clínic. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS).  
Barcelona

## 01 Mavrilimumab en arteritis de células gigantes, a new kid on the block

*Artículos:* Corbera-Bellalta M, Alba-Rovira R, Muralidharan S, Espígol-Frigolé G, Ríos-Garcés R, Marco-Hernández J, et al. Blocking GM-CSF receptor  $\alpha$  with mavrilimumab reduces infiltrating cells, pro-inflammatory markers and neoangiogenesis in ex vivo cultured arteries from patients with giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2022 Apr;81(4):524-36. [PMID: 35045965](#)

Cid MC, Unizony SH, Blockmans D, Brouwer E, Dagna L, Dasgupta B, et al.; KPL-301-C001 Investigators. Efficacy and safety of mavrilimumab in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2022 May;81(5):653-61.

[PMID: 35264321](#)

La arteritis de células gigantes (ACG) es la vasculitis sistémica más prevalente en la población adulta. En su patogenia juegan un papel clave los linfocitos T CD4+ (Th1 y Th17) y los macrófagos que infiltran las arterias de mediano y gran calibre, así como el descenso en la expresión del interferón (IFN)  $\gamma$ . Las manifestaciones clínicas típicas incluyen las de tipo isquémico (cefalea, claudicación mandibular, neuritis óptica isquémica arterítica), así como las de tipo inflamatorio (polimialgia reumática, anemia, fiebre), y asocian de forma típica la elevación de reactantes de fase aguda, que además funcionan como marcadores de actividad y monitorización de la enfermedad. Desde el punto de

vista terapéutico, los glucocorticoides (GC) han supuesto la línea angular del tratamiento, con la desventaja no solo de sus efectos adversos, sino además de la imposibilidad de reducir la dosis o de la interrupción del tratamiento por la recurrencia de brotes en hasta el 75% de los pacientes. La introducción de un nuevo biológico en el arsenal terapéutico que inhibe la interleucina 6 (tocilizumab) supuso un cambio transgresor, tanto en la mejora de la remisión sostenida como en la posibilidad de ahorro de GC; no obstante, al año de seguimiento se ha descrito una tasa de rebrote de hasta el 30% y en un 6-8% se ha tenido que suspender el tratamiento por efectos adversos. Ante esta situación, surge la necesidad de profundizar en nuevas dianas terapéuticas. En estudios preclínicos se ha objetivado la presencia del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) en las arterias temporales de pacientes con ACG (Corbera-Bellalta M, *et al.* *Ann Rheum Dis.* 2022). Posteriormente, se pudo demostrar cómo la inhibición del GM-CSF con mavrilimumab se asoció con una reducción en la inflamación y el remodelado arterial, surgiendo la posibilidad como nueva diana terapéutica.

El ensayo de fase II, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en una relación 3:2 (Cid MC, *et al.* *Ann Rheum Dis.* 2022) constituye una “prueba de concepto” donde se incluyeron 70 pacientes con ACG de inicio o recurrente/refractaria en 2 brazos (n = 42 con mavrilimumab 150 mg subcutáneo quincenal y GC vs. n = 28 con placebo y GC) con el objetivo primario de demostrar eficacia desde el punto de vista de la remisión clínica y confirmar un perfil adecuado de seguridad. Durante las 26 semanas del periodo de estudio, 21 pacientes presentaron un brote –8 (19%) en el grupo de mavrilimumab y 13 (46,4%) en el grupo pla-



cebo–, lo que demostró una reducción del riesgo de brote frente a placebo del 62% (HR: 0,38; IC 95%: 0,15-0,92;  $p = 0,026$ ) y una remisión sostenida del 83,2 vs. 49,9% (diferencia del 33%;  $p = 0,0038$ ). La dosis acumulada de GC fue, lógicamente, mayor en el grupo placebo respecto al brazo de mavrilimumab, condicionada por el mayor número de rebotes (2.403 vs. 2.074 mg de media;  $p = 0,067$ ). El perfil de seguridad fue adecuado, sin diferencias entre grupos respecto a efectos adversos y ninguno de ellos grave, siendo los más frecuentes y no graves la cefalea, la nasofaringitis y el dolor cervical.

El mavrilimumab ha demostrado contribuir de forma objetiva al control de la enfermedad, con diferencias significativas respecto al tratamiento en monoterapia con GC. Estos resultados apoyan la continuación del desarrollo clínico de este fármaco, aunque posiblemente sea de interés, tal y como indican los autores, hacer una distinción entre subgrupos (ACG de inicio vs. recidivante/refractaria) y la determinación de la durabilidad de la respuesta, así como el potencial de ahorro de GC. Todos estos aspectos podrían abordarse en un ensayo clínico más amplio y de mayor duración. Queda patente, en cualquier caso, la incorporación de una nueva diana terapéutica prometedora en cuanto al control de la enfermedad, pero además con un perfil de seguridad óptimo e incluso mejor respecto al de su predecesor (tocilizumab).

## 02 Mepolizumab, experiencia en la vida real en granulomatosis eosinofílica con poliangeítis

Artículo: Ríos-Garcés R, Prieto-González S, Hernández-Rodríguez J, Arismendi E, Alobid I, Penatti AE, et al. Response to mepolizumab according to disease manifestations in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Eur J Intern Med.* 2022 Jan;95:61-6. [PMID: 34535374](#)

La granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA) es una vasculitis sistémica clasificada dentro de las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), que se caracteriza fundamentalmente por la presencia de asma y con la presencia en sangre y en tejidos de marcada eosinofilia, hallazgo que, además, contribuye

a parte de sus manifestaciones clínicas (asma, poliposis nasal, sinusitis o rinitis, infiltrados pulmonares, afectación intestinal y cardiomiopatía). Otras manifestaciones, más de tipo vasculítico, incluirían la afectación glomerular (glomerulonefritis pauciinmune rápidamente progresiva), isquemia tisular o púrpura. El curso evolutivo suele ser recurrente, en forma de brotes que requieren de pauta móvil de glucocorticoides (GC) con el riesgo de dosis acumulada elevada, lo cual, junto a los episodios de actividad, contribuyen a sumar morbilidad y riesgo de secuela.

Respecto a su patogenia, el eosinófilo tiene un papel pivotal, como lo hace también la interleucina 5 (IL-5), que contribuye a su maduración, por lo que su bloqueo constituiría una diana terapéutica efectiva.

El mepolizumab, anticuerpo monoclonal humanizado anti-IL-5, demostró esta hipótesis en el estudio *MIRRA* (fase III), con una reducción de brotes y la posibilidad de reducir la dosis de GC durante el seguimiento de los pacientes con GEPA, y que permitió su aprobación por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) en 2017 y por la European Medicines Agency (EMA) en 2021. No obstante, ha habido escasa información sobre el papel en la vida real del mepolizumab en las manifestaciones específicas de la enfermedad, especialmente aquellas más relacionadas con el componente vasculítico, por lo que este estudio pretende responder a esta pregunta compartiendo la experiencia de la cohorte unicéntrica del Hospital Clínic de Barcelona. De forma retrospectiva, se incluyeron 11 pacientes con GEPA que habían recibido mepolizumab al menos durante 3 meses y en ellos se analizó el número de brotes, los efectos clínicos y de laboratorio y la posibilidad de reducción de GC. Se consideró brote al empeoramiento clínico en forma de crisis de asma o afectación nasosinusal que requiriera aumento en la dosis de GC, tratamiento inmunodepresor o necesidad de hospitalización. Para medir el grado de actividad se empleó el Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) al diagnóstico, al inicio del tratamiento y cada 6 meses, y en la estimación de daño se calculó el Vasculitis Damage Index (VDI) basal y con periodicidad anual. Todos los pacientes, salvo 2 presentaban eosinofilia en sangre superior al 10% y confirmación de ANCA únicamente en 9 sujetos (7 p-ANCA y 2 c-ANCA), con un título medio de anticuerpos antimieloperoxidasa (MPO) de 229 (desviación estándar – DE–: 3,2-740; límite superior de normalidad hasta 19,9). Tras el inicio del mepolizumab, se constató una reducción en la tasa de brotes anuales de 1,75 paciente/año a 0,51,

todos ellos relacionados con asma o clínica nasosinusal y ninguno de tipo vasculítico, a diferencia del ensayo *MIRRA*, donde supuso la segunda causa de exacerbación. Se logró una reducción del 45% en la dosis de GC (de 11,4 a 5,125 mg/día), en una media de seguimiento a 38 meses, sin ningún efecto adverso (EA) que obligara a la suspensión del fármaco. El VDI aumentó 1 punto en solo 2 pacientes y permaneció estable en 9. La actividad vasculítica al inicio de mepolizumab analizada por el BVAS fue de 3 y se redujo a 0 al final del periodo de seguimiento.

Este estudio pone de manifiesto la contribución del mepolizumab en la vida real en el control de la GEPA por tipo de manifestación. Pese al número limitado de pacientes, esta serie demuestra una mejora evidente en el control de la enfermedad respecto a la reducción en el número de brotes, así como la posibilidad de optimizar la dosis de GC, aunque en la mitad de los pacientes se mantiene la aparición de recaídas, especialmente en forma de asma y síntomas nasosinuales, reduciéndose a 0 la actividad vasculítica durante el seguimiento. Respecto a la seguridad y la tolerancia, es de destacar que no se notificó ningún EA grave que motivara la retirada del fármaco.

### 03 Inhibición del complemento como estrategia terapéutica en el síndrome antifosfolipídico catastrófico refractario

Artículo: López-Benjume B, Rodríguez-Pintó I, Amigo MC, Erkan D, Shoenfeld Y, Cervera R, Espinosa G; on behalf the CAPS Registry Project Group/European Forum on Antiphospholipid Antibodies. Eculizumab use in catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis from the "CAPS Registry". *Autoimmun Rev.* 2022 Apr;21(4):103055. [PMID: 35085802](#)

El síndrome antifosfolipídico (SAF) puede mostrar una variante catastrófica (SAFC) que, aunque poco frecuente (< 1%), asocia una tasa de mortalidad muy elevada, por lo que su detección y tratamiento precoz es crucial para lograr la remisión con el menor número de complicaciones asociadas. Existe un registro internacional (CAPS Registry), coordinado desde el Servicio de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Clínic de Barcelona, que incluye la descripción

de sus características basales, estrategia de tratamiento y curso evolutivo. El tratamiento que actualmente se ha consolidado como mejor estrategia combina dosis altas de glucocorticoides (GC) en forma de pulsos, anticoagulación con heparina a dosis plenas, recambios plasmáticos (con/sin reposición de inmunoglobulinas) y la posibilidad de añadir tratamiento inmunodepresor con ciclofosfamida o rituximab (1 gramo cada 14 días). Esta pauta ha logrado mejorar la supervivencia en las últimas décadas del 30 al 70%, pero sigue siendo insuficiente, por lo que urge encontrar nuevas dianas terapéuticas que mejoren estos resultados. En este sentido, en función de estudios preliminares que han demostrado el papel interventor del complemento tanto en las manifestaciones tromboticas como en las complicaciones obstétricas del SAF, en los últimos años se ha probado el empleo de eculizumab con buenos resultados. Este anticuerpo monoclonal se une a la proteína del complemento C5 e inhibe su división en C5a y C5b, lo cual impide la generación del complejo terminal del complemento C5b-9. Hay pocos casos descritos en la literatura y este artículo pretende describir la experiencia en la vida real de una serie de 39 casos, con un 72% de mujeres y una edad media de 39 años (desviación estándar -DE-: 14,6), en las que tres cuartas partes presentaban un SAF primario con un claro precipitante del episodio identificado en cerca del 80%. La afectación visceral más frecuente fue la renal (84,6%), seguida de la cardíaca (51,3%), la cerebral (38,5%), la pulmonar (35,9%) y la vascular periférica en forma de trombosis arterial o venosa (30,8%). Respecto a los resultados de laboratorio, 28 pacientes presentaban trombocitopenia, de los cuales casi la mitad asociaba una anemia hemolítica microangiopática. El 61,5% eran triple positivos para los anticuerpos antifosfolipídicos y los niveles de complemento solo se describieron en 6 pacientes y fueron bajos en 4 de ellos. La estrategia de tratamiento empleada en estos pacientes incluyó anticoagulación (76,9%), GC (84,6%), recambios plasmáticos (74,4%), inmunoglobulinas intravenosas (28,2%), rituximab (38,5%) y ciclofosfamida (5,1%), con una estrategia combinada (anticoagulación + GC + recambios plasmáticos ± inmunoglobulinas) en el 59% de los casos. La introducción de eculizumab se decidió en 30 pacientes por refractariedad a la terapia previa y en 6 constituyó la primera línea de tratamiento. Pese a no existir una pauta estándar de eculizumab en este escenario clínico, la más habitual fue 900 mg semanalmente por 4 semanas y, posteriormente, 1200 mg quincenalmente. Se pudo alcanzar una remisión en el 74,4% de los casos (64,1% completa y 10,3% parcial), sin datos de recurrencia en 10,7 meses



de media de seguimiento. Empeoraron 9 pacientes y, de ellos, 5 finalmente fallecieron. En términos de seguridad, solo un paciente presentó una infección grave por *Staphylococcus aureus*, que se pudo tratar con éxito con antibiótico. Pese a la recomendación estándar de vacunación frente a bacterias encapsuladas, solo 5 pacientes la recibieron frente al meningococo y uno de ellos frente al neumococo, sin descripción de infecciones por dichos microorganismos en la serie presentada.

El eculizumab supone una alternativa de tratamiento ante casos de SAFC refractarios a la terapia estándar por sus buenos resultados respecto al alcance de remisión clínica y dentro de unos parámetros de seguridad óptimos, lo cual la convierte en una opción prometedora. Es importante tener presente un adecuado estado de inmunoprofilaxis frente a microorganismos capsulados para minimizar el riesgo de infección grave, porque, aunque no esté descrito en esta serie, en otros escenarios con experiencia de este fármaco (síndrome hemolítico urémico –SHU–, hemoglobinuria paroxística nocturna) sabemos el riesgo elevado de infección con posibilidad elevada de desenlace fatal. Queda aún por dilucidar cuál es el mejor esquema de tratamiento, aunque se haya adoptado el empleado en SHU, y, sobre todo y más importante, cuánto tiempo debe prolongarse el tratamiento, por más que parezca razonable mantenerlo hasta cerciorarse de una adecuada y sostenida remisión clínica del paciente.

## 04 Biopsia renal de control y su papel en la situación de remisión clínica en la nefropatía lúpica

Artículo: Lledó-Ibáñez GM, Xipell M, Ferreira M, Solé M, García-Herrera A, Cervera R, et al. Kidney biopsy in lupus nephritis after achieving clinical renal remission: paving the way for renal outcome assessment. Clin Kidney J. 2022 Jun 22;15(11):2081-8. Erratum in: Clin Kidney J. 2023 Apr 12;16(6):1044. [PMID: 36325009](#)

La nefropatía lúpica (NL) es una complicación grave dentro del lupus eritematoso sistémico (LES), con un comportamiento recurrente-remite que puede evolucionar a enfermedad renal crónica (ERC), con la necesidad de terapia de sustitución renal. Además, la afectación renal supone

un factor de riesgo independiente cardiovascular, con alto índice de malos resultados obstétricos en mujeres jóvenes, y condiciona un riesgo incrementado de morbimortalidad. La prevalencia es cercana al 30% en el inicio de la enfermedad y hasta incluso del 50-60% durante los primeros 10 años de enfermedad. Es imprescindible una sospecha precoz de esta complicación al diagnóstico del LES y durante el seguimiento, y para ello se recomienda una determinación sistemática de sedimento de orina, con cociente proteínas/creatinina y cuantificación de hematuria y leucocituria, además del estudio de la función renal (creatinina y filtrado glomerular). La confirmación diagnóstica y la clase histológica se obtienen mediante una biopsia renal, junto con otros marcadores con impacto pronóstico como los índices de actividad (IA) y cronicidad (IC), así como el grado de atrofia tubular y fibrosis intersticial (*interstitial fibrosis and tubular atrophy* –IFTA–). Con esos resultados y acorde con las guías europeas (*European League Against Rheumatism/European Renal Association/European Dialysis and Transplant Association* –EULAR/ERA/EDTA–, 2019), el equipo médico debe iniciar un plan terapéutico durante 3-5 años para alcanzar la remisión clínica, concepto basado solo en parámetros de la función renal y alteraciones del sedimento. Alcanzado este objetivo, las mismas guías sugieren una reducción progresiva de la inmunodepresión hasta su retirada y la biopsia de control queda relegada a la consideración del médico.

En este trabajo se pretende resaltar el papel de la biopsia renal en este escenario en función de la experiencia local del Servicio de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Clínic de Barcelona. Se analizaron 56 pacientes (91,1% mujeres) en seguimiento desde 1998 hasta 2019. Como criterio de inclusión, cada paciente debía disponer de una biopsia al diagnóstico y otra posterior en situación de remisión clínica, la cual tuvo lugar en una mediana de 41,1 meses (RIC: 30,1-52,5). La remisión fue completa (RRC) en más del 90%. Aunque en líneas generales hubo una mejora paralela en el grado de actividad histológica (mediana –M–: 6,5 puntos), en un 19,6% (n = 11) se pudo constatar la persistencia de actividad significativa (IA  $\geq$  2), sin que los marcadores serológicos como los anticuerpos anti-DNA o el complemento pudieran predecir dichos hallazgos en el momento de la biopsia de control. Con estos resultados, se tomó una actitud de reducción progresiva hasta la retirada o el mantenimiento de la terapia, según el grado de actividad y a criterio de su médico responsable, lo que permitió confirmar a lo largo del seguimiento que, aunque el número

de pacientes que rebrotaron fuese el mismo por grupo ( $n = 9$ ), el intervalo hasta dicha complicación era sustancialmente menor en pacientes que persistían con actividad (M: 7 meses) frente a los que habían presentado una remisión paralela histológica (M: 39 meses).

Este estudio resalta el papel de la biopsia renal de control en situación de remisión clínica, escenario actualmente en fase de exploración y desarrollo. La remisión histológica, en paralelo a los hallazgos indirectos actualmente validados para la remisión clínica (mejora de la proteinuria y la función renal), puede aportar un valor añadido en el diagnóstico y en el pronóstico por su relación con la tasa y el tiempo hasta nuevos brotes, así como datos sugestivos de evolución hacia ERC en función de la presencia de cronicidad glomerular y/o tubulointersticial en la biopsia. Diversos grupos, como los liderados por Rovin (Ohio, EE. UU.) y Malvar (Buenos Aires, Argentina), están profundizando en esta

área para demostrar cuándo y cómo plantear estas biopsias de control para asegurar un mejor control clínico de la NL mediante una estrategia donde el reajuste de la terapia en remisión clínica se haga respaldado por los hallazgos histológicos obtenidos por biopsia. El objetivo es asegurar a quién y cómo plantear la optimización del tratamiento para minimizar el riesgo de rebotes, el daño acumulado y con ello minimizar la morbimortalidad asociada. Actualmente, hay en vigor un ensayo clínico multicéntrico (*REBIOLUP*; NCT04449991) donde a 12 meses del diagnóstico de la NL se hará una biopsia renal de protocolo en un brazo de pacientes con el que plantear un ajuste de la terapia (aumento de inmunodepresión si  $IA \geq 3$ ) frente a un brazo control. El objetivo primario es analizar la tasa de respuesta renal completa a 24 meses, además de comparar la tasa de filtrado glomerular a 60 meses, el índice de rebotes durante el seguimiento, la prevalencia final de ERC y la tasa de mortalidad por grupo.



# Fototeca



Asistentes al **25 Ten Topics In Autoimmune Diseases & Rheumatology**.  
Barcelona, 20-21 de febrero de 2023.



Presentación del **Autoimmunity Day 2023**:  
Barcelona,  
6 de julio de 2023.



Sesión del **12<sup>th</sup> Annual Meeting of the Lupus Academy**.  
Barcelona,  
8-10 de septiembre de 2023.

# Próximos eventos



**GRAHAM HUGHES AUTOIMMUNITY ORATION – 2023**  
Conferencia anual auspiciada por  
la Cátedra UB-GSK de Enfermedades Autoinmunes  
Viernes, 15 de diciembre de 2023, 13.00-14.00 h

Prof. Javier Díez-Domingo  
Director Científico de la Fundación  
para el Fomento de la Investigación Sanitaria  
y Biomédica de la Comunidad Valenciana  
(FISABIO)  
Valencia

**DIRECCIÓN Y PRESENTACIÓN:**  
Cátedra UB-GSK de Enfermedades Autoinmunes:  
*Ricard Cervera*

**SEDE ACTO PRESENCIAL:**  
Aula August Pi i Sunyer (Aula 2)  
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud  
Universidad de Barcelona  
Casanova, 143  
08036 Barcelona

**LINK ACCESO CANAL "BARCELONA CLÍNICA AUTOIMMUNITY-ALUMNI":**  
[https://www.youtube.com/watch?v=3P\\_eiK5pXPU](https://www.youtube.com/watch?v=3P_eiK5pXPU)

**INFORMACIÓN Y CONTACTO:**  
[rcervera@clinic.cat](mailto:rcervera@clinic.cat)



Presencial:  
Facultad de Medicina  
y Ciencias de la Salud,  
Universidad de Barcelona

Virtual:  
[https://www.youtube.com/  
watch?v=3P\\_eiK5pXPU](https://www.youtube.com/watch?v=3P_eiK5pXPU)



**26 TEN TOPICS**  
**JOSEP FONT IN**  
**AUTOIMMUNE DISEASES**  
**& RHEUMATOLOGY**  
**PRESENCIAL - VIRTUAL**



**2 Y 3 DE FEBRERO**  
**DE 2024**  
**HOTEL BARCELÓ**  
**SANTS**



**UB** LiveStream

Presencial  
(Hotel Barceló Sants, Barcelona)  
y virtual



