



6° Congreso Argentino de Nefrología Pediátrica

4° Jornadas de Enfermería
y de Técnicos en Nefrología
Pediátrica

Nefritis lúpica: viejas y nuevas alternativas

Dra. Laura C. López
Servicio de Nefrología
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan"



HOSPITAL DE PEDIATRIA
S.A.M.I.C.
"PROF. DR. JUAN P. GARRAHAN"

La nefritis lúpica es la manifestación renal de la autoinmunidad sistémica.

Los algoritmos actuales de tratamiento se basan en fármacos inmunosupresores no selectivos.

Los fármacos biológicos altamente selectivos podrían ser tan o incluso más eficaces, pero menos tóxicos.

Es necesaria una profunda comprensión de la patogénesis de la nefritis lúpica para identificar los blancos moleculares adecuados.

La patogénesis de la nefritis lúpica se basa

- 1) en mecanismos que conducen a pérdida de la tolerancia contra autoantígenos nucleares, es decir, lupus sistémico, y
- 2) en mecanismos de inflamación intrarrenal mediado por inmunocomplejos.

Tratamiento de la nefritis lúpica

El tratamiento óptimo de la nefritis lúpica (NL) varía según el tipo de lesión renal.

El tratamiento inmunosupresor se indica en la gran mayoría de los pacientes con NL proliferativa difusa o focal (clase III o IV) y los pacientes con NL membranosa (clase V), que presentan síndrome nefrótico, deterioro del FG y / o NL clase III – IV asociada.



NIH Public Access

Author Manuscript

Arthritis Care Res (Hoboken). Author manuscript; available in PMC 2013 March 01.

Published in final edited form as:

Arthritis Care Res (Hoboken). 2012 March ; 64(3): 375–383. doi:10.1002/acr.21558.

CONSENSUS TREATMENT PLANS FOR INDUCTION THERAPY OF NEWLY-DIAGNOSED PROLIFERATIVE LUPUS NEPHRITIS IN JUVENILE SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS



NIH Public Access

Author Manuscript

Arthritis Care Res (Hoboken). Author manuscript; available in PMC 2013 June 01.

Published in final edited form as:

Arthritis Care Res (Hoboken). 2012 June ; 64(6): 797–808. doi:10.1002/acr.21664.

American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Case Definition, Treatment and Management of Lupus Nephritis

Downloaded from ard.bmj.com on August 8, 2012 - Published by group.bmj.com
ARD Online First, published on July 31, 2012 as 10.1136/annrheumdis-2012-201940

Recommendation

Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis

OFFICIAL JOURNAL OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY



kidney

INTERNATIONAL
supplements



Chapter 12: Lupus nephritis

Kidney International Supplements (2012) 2, 221–232; doi:10.1038/kisup.2012.25

Respuesta renal al tratamiento

ACR

Respuesta completa	Normalización de la función renal, sedimento urinario inactivo MAS índice proteína o /creatinina $<0,2$ o adecuado el para la edad
Respuesta moderada	Por lo menos 50% de mejoría en dos parámetros renales centrales (con índice prot / creat $\leq 1,0$) SIN empeoramiento clínicamente relevante del otro parámetro renal
Respuesta leve	Mejora del 30 al 50% en dos parámetros renales SIN empeoramiento clínicamente relevante del otro parámetro renal,
Sin respuesta	El paciente no califica para ninguno de los parámetros de mejoría

Kdigo

Respuesta completa	Normalización de la función renal MAS índice proteína /creatinina hasta 0,5
Respuesta parcial	Estabilización o mejoría de la creatinina sérica ($\pm 25\%$), pero no a la normalidad MAS una disminución del 50% en proteinuria. (con proteinuria en rango nefrótico (>3000 g/d) la mejora requiere una reducción de la proteinuria en un 50 % y que sea $<$ de 3 g/d)
Deterioro	No existe una definición de deterioro de NL para definir el fracaso del tratamiento. En gral se utiliza como parámetro un aumento sostenido del $\pm 25\%$ en la creatinina sérica.

Terapia inmunosupresora

Comprende 2 fases: inducción y mantenimiento

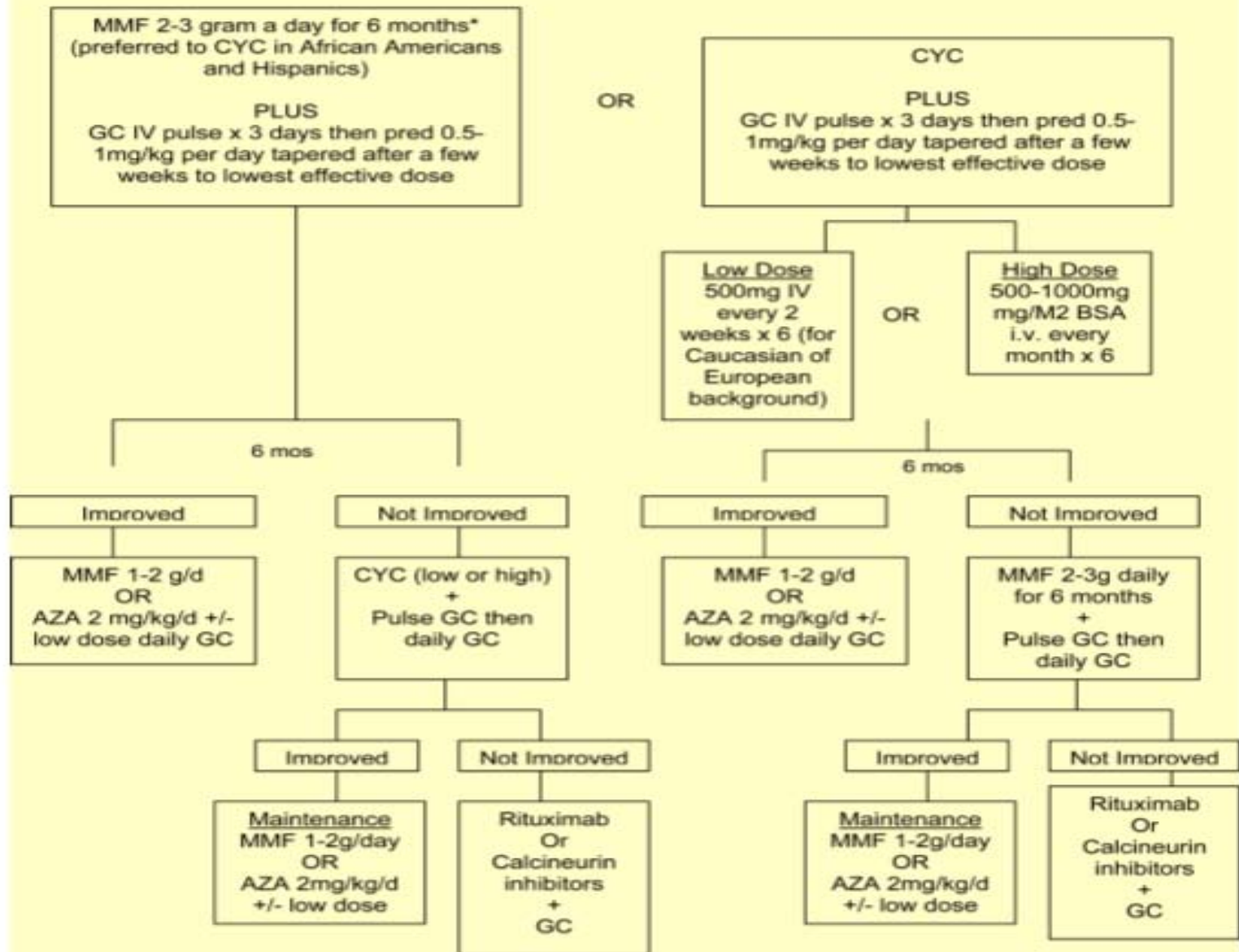
- ✓ Inducción: administración de potentes inmunosupresores para lograr la remisión de la enfermedad inmunológica (Episodio inicial o brote)
- ✓ Una vez lograda la remisión se inicia una terapia de inmunosupresora de mantenimiento prolongada para prevenir recaídas.
- ✓ En ambos periodos se administra terapia no inmunológica para enlentecer la progresión de la enfermedad renal (antihipertensivos, antiproteínúricos, hipolipemiantes) y disminuir el número de brotes y de eventos tromboticos (con el uso de hidroxicloroquina).

NL clase III y IV

- ✓ El objetivo es reducir rápidamente la inflamación renal con un tratamiento intensivo inicial y luego consolidarlo durante un tiempo prolongado.
- ✓ El avance en el tratamiento inicial de NL proliferativa se ha enfocado en reducir la toxicidad manteniendo la eficacia.
- ✓ *Al final de la terapia inicial, la remisión completa puede no haberse logrado.*
- ✓ *Las remisiones pueden producirse hasta bien entrada la fase de mantenimiento.*

SELECTION OF IMMUNOSUPPRESSIVE AGENT (pick 1 of these 2)												
Cyclophosphamide IV q 4 weeks for 6 months												
-OR-												
Mycophenolate mofetil 600 mg/m ² /dose PO BID (max 3,000 mg/d) for 6 months												
(may substitute Mycophenolate sodium 400 mg/m ² /dose PO BID (max 1,080 mg BID) for 6 months												
↓												
SELECTION OF STEROID REGIMEN (pick 1 of these 3)												
Primarily ORAL*			OR	PRIMARILY INTRAVENOUS (IV)				OR	MIXED ORAL/IV			
Week (wk)	Daily dose >30kg (mg)	Daily dose ≤30kg		Week	# Steroid pulses [‡]	Daily dose >30kg (mg)	Daily dose ≤30kg (mg)		Week	# Steroid pulses [‡]	Daily dose >30kg (mg)	Daily dose ≤30kg (mg/kg/d)
1-4	60-80	2mg/kg/d		1	3/wk	20	10		1	3/wk	60	1.5
5-6	60	2mg/kg/d		2	1-3 wk	20	10		2	1/month (mo)	60	1.5
7-10	50	↓ by 5-10 mg		3	1-3 wk	20	10		3		50	1.2
11-12	40	↓ by 5 mg		4	1-3/wk	20	10		4		40	1
13-14	40	↓ by 5 mg		5-7	1-3/wk	20	10		5-8	1/mo	35	0.9
15-18	30	↓ by 5 mg		8-11	1/mo	20	10		9-12	1/mo	30	0.8
19-22	25	↓ by 2.5-5 mg		12-18	1/mo	15	7.5		13-16	1/mo	25	0.7
23-24	20	↓ by 2.5-5 mg		19-24	1/mo	10	5		17-20	1/mo	20	0.6
*Optional 3 day pulse in week 1 is permitted									21-24	1/mo	15	0.5
[‡] Pulse methylprednisolone: 30 mg/kg/dose, maximum: 1000 mg/dose												

Figure 3.
Consensus Treatment Plans for proliferative jLN



**American College of Rheumatology Guidelines for Screening,
Case Definition, Treatment and Management of Lupus Nephritis**

Arthritis Care Res (Hoboken). 2012 June ; 64(6): 797–808.

NIH (CFM EV altas dosis)

- ✓ *Austin HA 3rd, Klippel JH, Balow JE, le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH, Decker JL (1986) Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. N Engl J Med 314:614–619 2.*
- ✓ *Bumpass DT, Austin III HA, Vaughn EM et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. Lancet 1992; 340: 741–745.*
- ✓ *Gourley MF, Austin HA 3rd, Scott D, Yarboro CH, Vaughan EM, Muir J, Boumpas DT, Klippel JH, Balow JE, Steinberg AD Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med (1996) 125:549–557*

Euro-Lupus

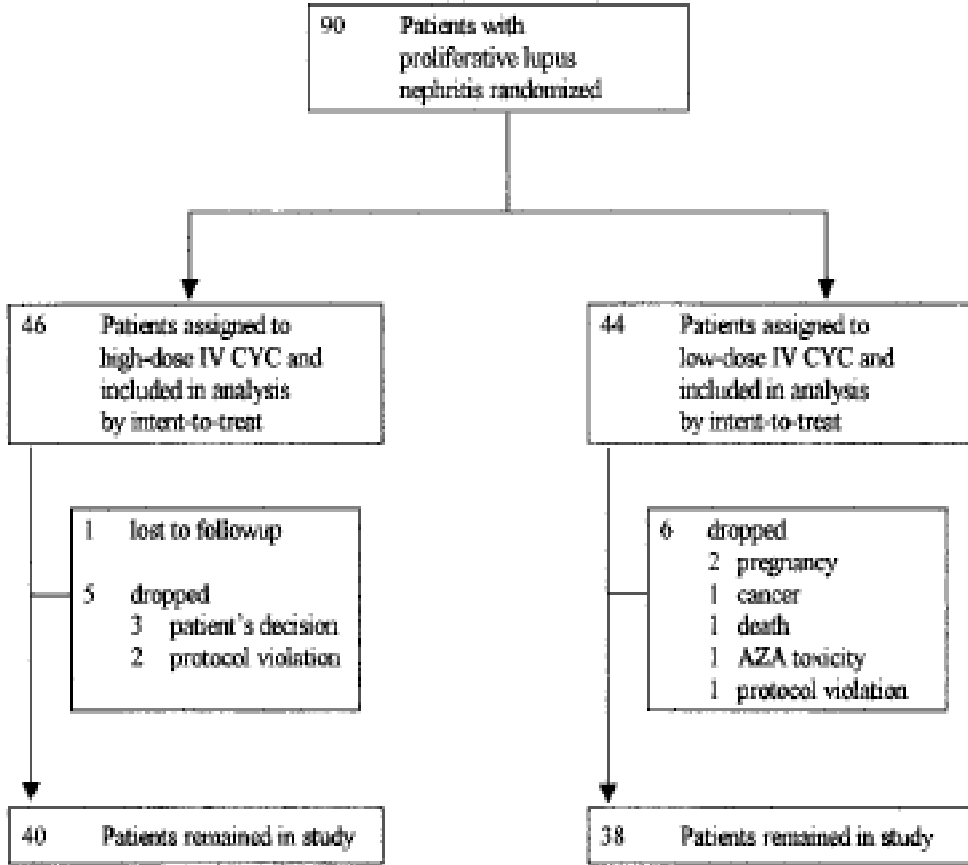


Figure 1. Trial profile, showing the number of patients enrolled, the number of patients assigned to high-dose and low-dose intravenous (IV) cyclophosphamide (CYC), the number of dropouts from each group, and the number of patients who remained in the study. AZA = azathioprine.

Estudio multicéntrico con 90 pacientes con NL proliferativa aleatorizados en un régimen a baja dosis y otro a alta dosis de CFM EV, seguido de terapia de mantenimiento con AZA .

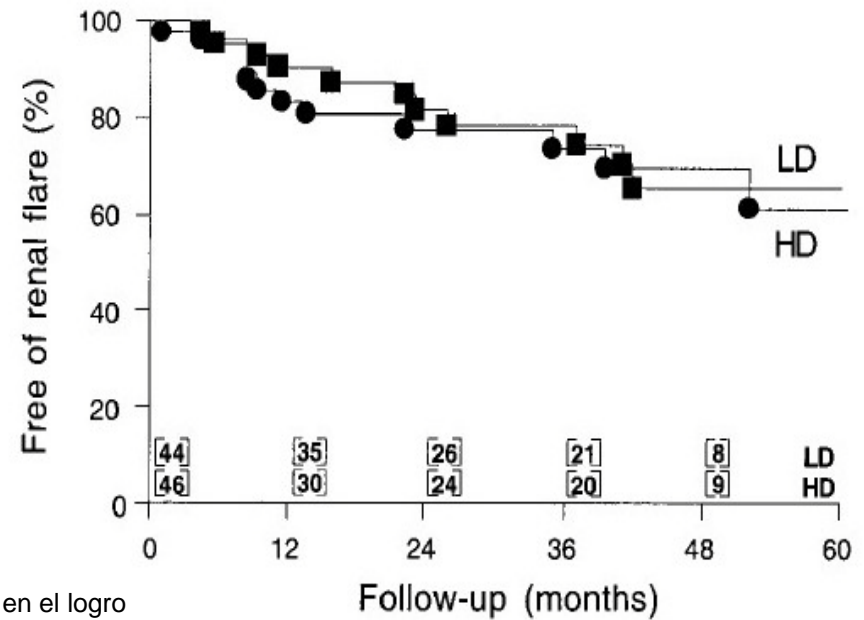
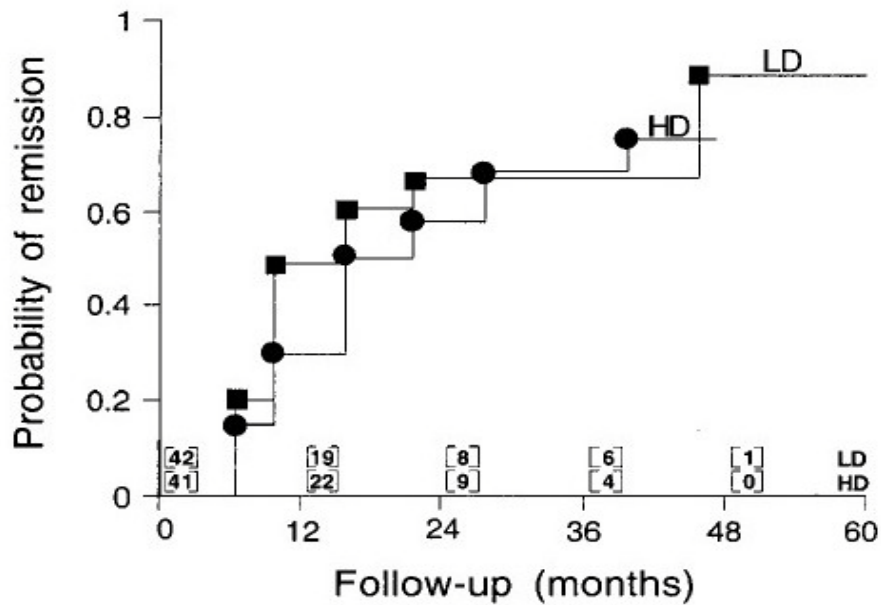
Metilprednisolona EV: 3 pulsos diarios de 750 mg, seguido de 0.5 mg/k d de prednisona (o equivalente) por 4 semanas. (en p críticos 1 mg/k/d). Luego descenso de prednisona 2.5 mg cada 2 semanas hasta el mes 30 del estudio se mantenía dosis bajas de prednisolona (5–7.5 mg/d)

Baja dosis: 6 dosis de CFM EV 500 mg quincenales (max. 3 gr)

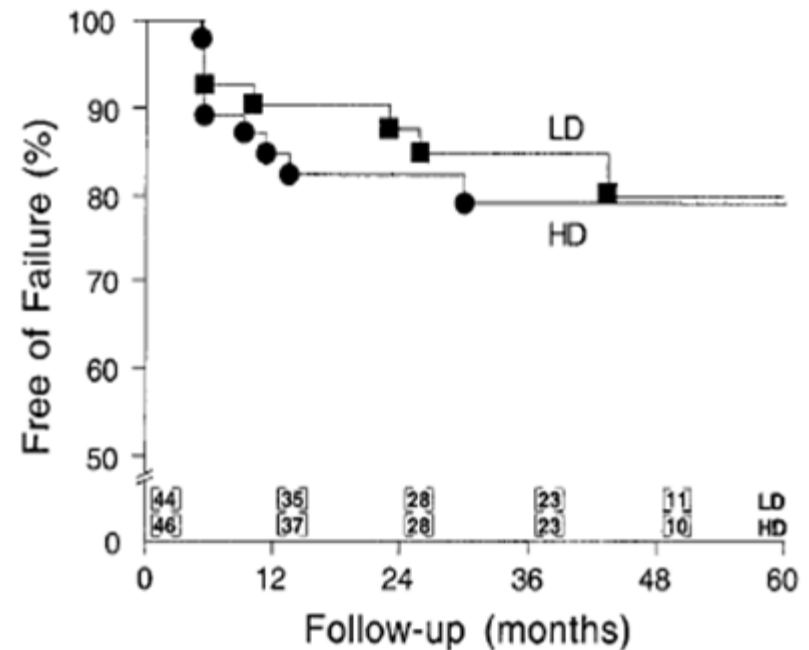
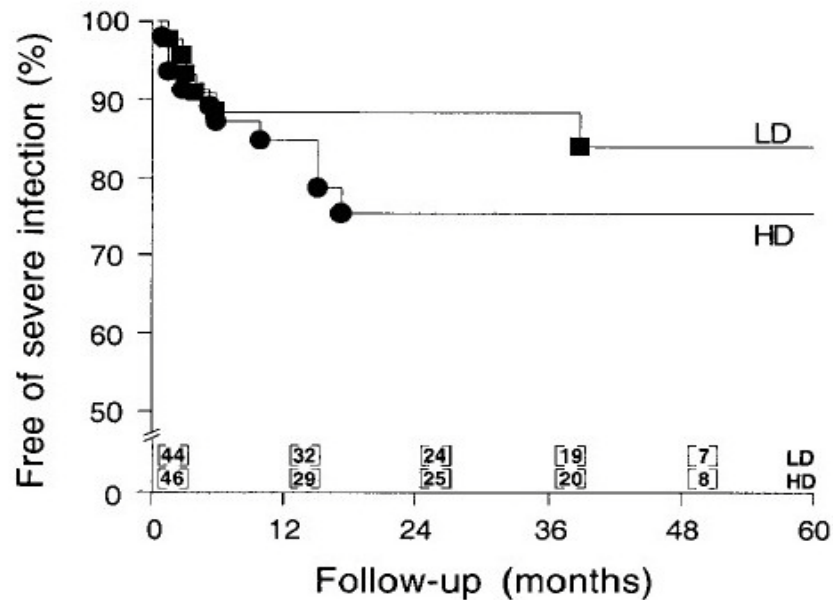
Alta dosis: 6 dosis mensuales de CFM EV 0.5-1 g/m2 y 2 dosis trimestrales.

Luego ambas ramas recibieron AZA (2 mg/k/d), 2 semanas después de la ultima dosis de CFM hasta la semana 30.

The Euro-Lupus Nephritis Trial, a Randomized Trial of Low-Dose Versus High-Dose Intravenous Cyclophosphamide. Houssiau F, Vasconcelos C, D’Cruz D, et al. ARTHRITIS & RHEUMATISM. Vol. 46, No. 8, August 2002, pp 2121–2131

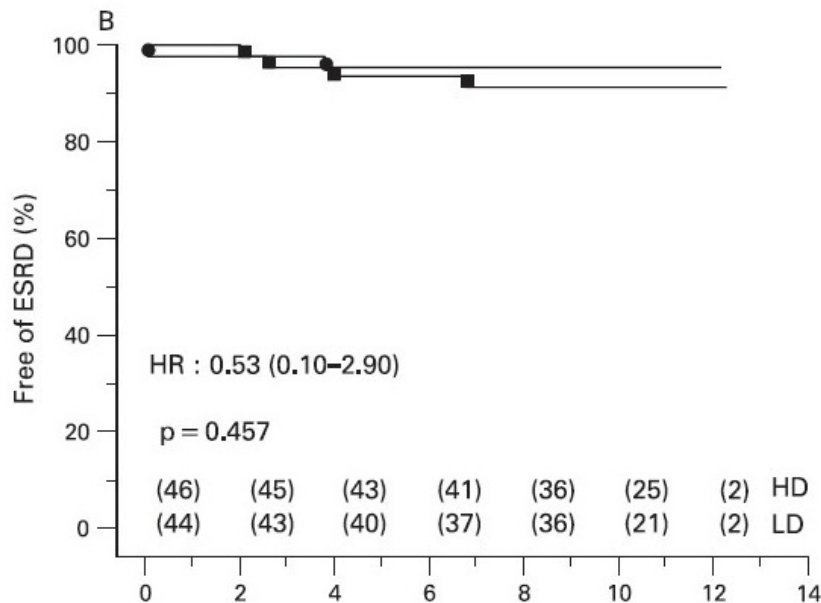
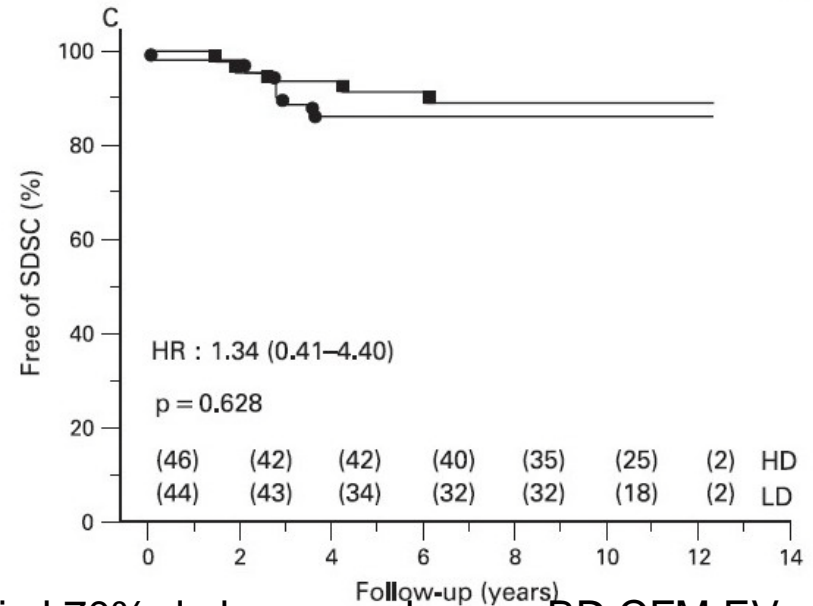
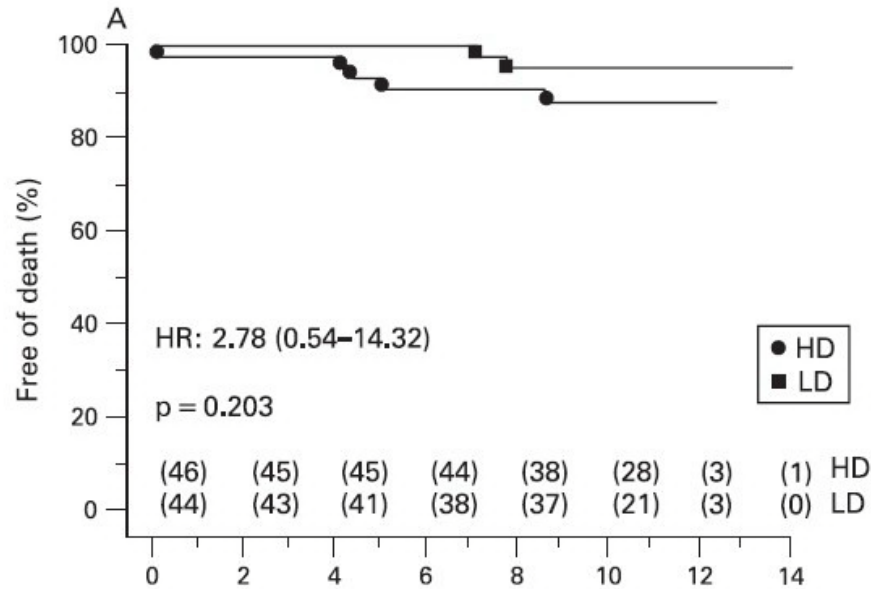


Con una mediana de seguimiento de 41 meses, no hubo diferencia significativa en el logro de la remisión renal, la aparición de brotes renales o infecciones severas. 16% de los pacientes en el grupo de baja dosis y 20% de los de alta dosis presentaron falla de tratamiento (NS Kaplan-Meier) (RR 0.79, 95% IC 0.30–2.14).



The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide.

Houssiau F, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Ann Rheum Dis 2010;69:61–64.



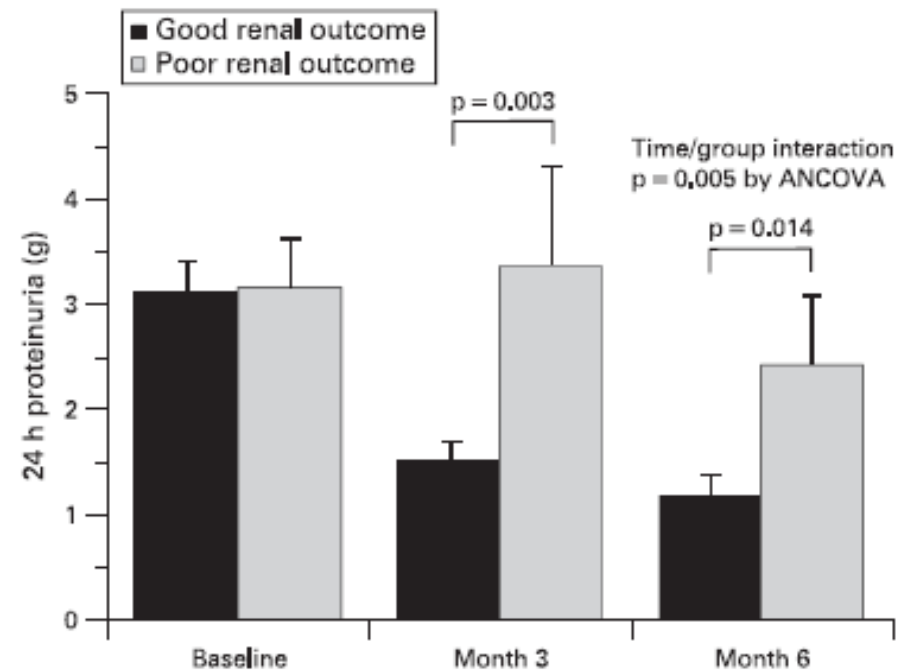
Casi el 70% de los p en el grupo BD CFM EV no recibió pulsos adicionales de CFM en los siguientes 10 años. En este grupo la tasa de mortalidad y ERC fueron bajas. Esto podría atribuirse que los pacientes tenían escasa actividad renal al inicio. 2/3 de los p recibían bajas dosis de CTC y otro inmunosupresor 10 años después del inicio del tto. También recibieron tratamiento agresivo de la HTA y de la proteinuria (iACE / ARB).

Confirmaron que Euro-Lupus (CFM EV BD seguido por AZA) logra buenos resultados clínicos durante periodos prolongados.

The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide.

Houssiau F, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al.

Ann Rheum Dis 2010;69:61–64.



Luego de 10 años de seguimiento se confirmó que la disminución temprana de la proteinuria en respuesta a la inmunosupresión posee un valor predictivo positivo en la evolución de la NL.

Figure 2 Differential kinetics of 24 h proteinuria drop in patients with a good and poor long-term renal outcome. Data are shown at baseline and after 3 and 6 months of treatment for patients with good long-term renal outcome (serum creatinine at follow-up <1.4 mg/dl; n = 65) and poor long-term renal outcome (serum creatinine \geq 1.4 mg/dl; n = 19). p Values indicated above the columns were calculated by unpaired t tests. The p value of the time/group interaction was calculated by analysis of covariance after adjustment for baseline 24 h proteinuria.

Diferencias importantes entre los ensayos Euro-Lupus y NIH.

- ✓ Muchos menos pacientes en el ensayo tenían la enfermedad renal clínicamente grave al inicio del estudio. En esta cohorte Europea, sólo el 22% tenía insuficiencia renal y el 28% SN comparación con el 62 y 64%, respectivamente, en el ensayo de Boumpas.
- ✓ Además, la cohorte Euro-Lupus incluyó menos pacientes afroamericanos (9%) en comparación con las cohortes de los NIH (34-43%). La escasa representación de este grupo étnico pone en duda la idoneidad del régimen de Euro-Lupus en los pacientes afroamericanos.

Micofenolato mofetilo (MMF)

Surge como una alternativa a la CFM como terapia inicial en la NL proliferativa .

Varios estudios prospectivos han abordado este tema y establecieron que el MMF es al menos equivalente a la CFM.

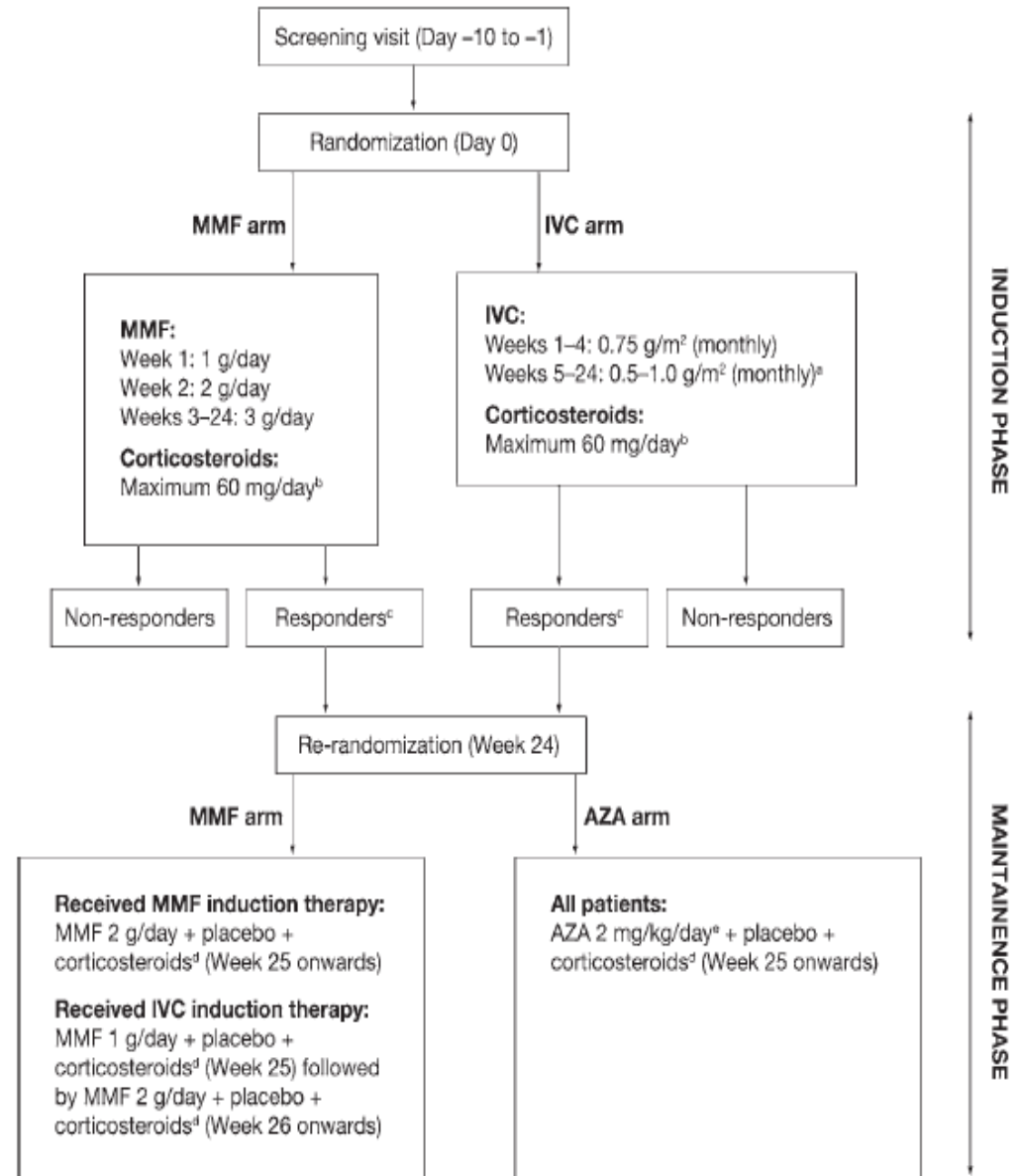
Mycophenolate Mofetil *versus* Cyclophosphamide for Induction Treatment of Lupus Nephritis

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

•**370 pacientes con NL clase III, IV y V**

•**Aleatorizados a CFM EV o MMF 3gm/d por 6 meses**

•**Todos recibían esteroides (prednisona o su equivalente)**
Prednisona 60 mg/d, que se descendía cada 2 semanas 10 mg/semana hasta llegar a 40 mg/día, seguido de un descenso de 5 mg/día hasta llegar a la dosis de 10 mg/día. Se permitía mayores descensos si el paciente se encontraba estable por 4 semanas.



ALMS

MMF igual respuesta al tratamiento que CFM ev a 6 meses

- ✓ **No hubo diferencia significativa entre los grupos en la tasa de eventos adversos, aunque el perfil de efectos secundarios difirieron.**
- ✓ **El análisis de subgrupos sugirió que los pacientes afroamericanos y los hispanos tuvieron una mejor tasa de respuesta al MMF que la ciclofosfamida (60 vs 39 %, odds ratio 2.4, 95% CI 1.1-5.4)**
- ✓ **Estos resultados se limitan a las 24 semanas de seguimiento**

En resumen

Los resultados de estos ensayos sugieren que **en comparación con ciclofosfamida, un régimen de inducción con MMF proporciona una eficacia similar y posiblemente menos efectos adversos graves** (aunque ninguno de los ensayos tuvieron la potencia adecuada para demostrar una ventaja de seguridad de un régimen en comparación con la otra).

- **Varias limitaciones** de las conclusiones en los ensayos MMF:
 - **corto período de seguimiento** de 6 a 12 meses en tres de los cuatro ensayos en el meta-análisis y en el gran ensayo ALMS posteriores.
 - **los pacientes no tienen una enfermedad renal grave**

La elección entre la CFM y MMF depende de una variedad de factores

- ✓ Ascendencia - Estudios limitados sugieren que los pacientes afroamericanos, afrocaribeños e hispanos pueden tener mayor probabilidad de alcanzar la remisión con MMF. Entre estos pacientes, es importante reconocer que los datos a largo plazo sobre la eficacia de MMF se limitan ya que la mayoría de los ensayos tenían un seguimiento de menos de un año.
- ✓ Gravedad de la enfermedad - La CFM puede ser preferible en los pacientes con enfermedad más grave (por ejemplo, la elevación sustancial de la creatinina y/o semilunas en la biopsia renal) debido a que los pacientes en los ensayos MMF generalmente no tienen enfermedad renal severa.
- ✓ La preferencia del paciente es importante. Ej una mujer en edad fértil puede querer evitar la toxicidad ovárica de la CFM.

Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial.

Houssiau A, D' Cruz D, Sangle S et al

Ann Rheum Dis published online September 10, 2010

Se incluyeron 105 p con NL proliferativa(80% blancos, Cr s : 1,02 mg / dl, y proteinuria 24 horas > 0,5 g).

Todos recibieron Euro-Lupus.

En la semana 12, se aleatorizaron en 2 grupos

- AZA (dosis objetivo: 2 mg / kg / día) o
- MMF (dosis objetivo: 2 g / día).

MAINTAIN Nephritis Trial

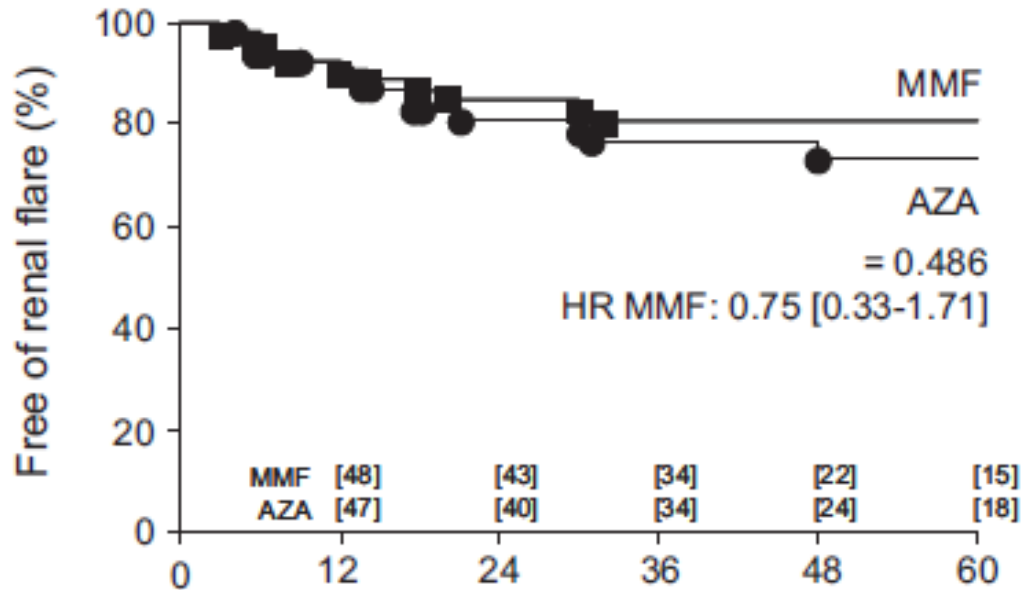


Figure 2 Kaplan–Meier probability analysis of renal flare. Patients were allocated to the ‘GC/intravenous CY/AZA’ group (circles) or the ‘GC/intravenous CY/MMF’ group (squares) by randomisation. Survival curves were statistically tested with the log rank test. Data are HR (95% CI). Numbers shown along the abscissa are the number of patients at risk in each group. Analyses were by intent to treat. Time point of reference for follow-up is from baseline. AZA, azathioprine; CY, cyclophosphamide; GCs, glucocorticoids; MMF, mycophenolate mofetil.

Tras una mediana de seguimiento de 53 meses., no hubo diferencia entre los 2 grupos en las tasas de recaída sistémica o renal severa, los tiempos de remisión renal o recaída o duplicación de la creatinina sérica. Aunque las complicaciones infecciosas no fueron diferentes entre los 2 grupos, las citopenias fueron más comunes en el grupo AZA (P= 0,03).

En el estudio no era necesario que los pacientes alcanzaran la remisión completa renal antes de iniciar la fase de mantenimiento. Este ensayo incluyó pacientes con bajo riesgo y caucásicos. Por lo tanto, los resultados pueden no ser aplicables a pacientes con una enfermedad más grave o con otros grupos raciales.

Induction and Maintenance Treatment of Proliferative Lupus Nephritis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

*Lorna K. Henderson, MBChB, PhD,^{1,2} Philip Masson, MBChB,^{1,3}
Jonathan C. Craig, MBBS, PhD,^{1,3} Matthew A. Roberts, MBBS,⁴
Robert S. Flanc, MBBS,⁵ Giovanni F.M. Strippoli, MD, PhD,^{1,3,6,7,8} and
Angela C. Webster, MBChB, PhD^{1,2,3}*

Am J Kidney Dis. 2013;61(1):74-87

Incluían **514 pacientes**. Aunque no hubo diferencias significativas en el riesgo de mortalidad o enfermedad renal terminal, **la terapia con MMF resultó en una tasa significativamente menor de recaídas renales (16,4% frente a 30,2%)**. **La tasa de efectos adversos fue similar con ambos fármacos**. De los tres ensayos aleatorios incluidos en este meta-análisis el MANTEIN Nefritis y ALMS fueron los más grandes

Guías europeas: mantenimiento

- ✓ Se recomienda inmunosupresión posterior a la inducción para consolidar respuesta renal y prevenir los brotes.
- ✓ No hay datos para guiar la duración del tratamiento más allá de los 3 años.
- ✓ Individualizar el tratamiento durante períodos de tiempo más largos: primero para retirar los glucocorticoides antes de agentes inmunosupresores. Ajuste de la dosis se puede intentar para garantizar la mejor posible relación eficacia / toxicidad.

Kdigo: mantenimiento

- ✓ No hay evidencia que determine la duración del tratamiento. La duración promedio del tratamiento fue 3.5 años en 7 estudios controlados y aleatorizados.
- ✓ Sugieren disminuir la inmunosupresión en forma progresiva una vez que el paciente se encuentre en remisión durante un año.
- ✓ Si el paciente tiene antecedente de brotes renales sería prudente extender este periodo y continuar con terapia inmunosupresora en aquellos pacientes que solo lograron remisión parcial

NHI / ACR: enfermedad refractaria

- ✓ En los pacientes que no responden a los 6 meses de tratamiento con MMF o CFM sugieren que pueden ser cambiados de MMF a CFM o de CFM a MMF + 3 pulsos MPEV (nivel C).
- ✓ El panel también votó que en algunos casos el rituximab se puede utilizar en pacientes cuya nefritis deja de mejorar o empeora después de 6 meses de una terapia de inducción, o después de que el paciente no respondió a CFM y MMF (nivel C).
- ✓ No hay consenso con respecto al uso de inhibidores de la calcineurina en este contexto; sin embargo, hay evidencia de su eficacia como agente de inducción y en enfermedad refractaria.

Enfermedad refractaria

- ✓ La evidencia para apoyar el uso de la ciclosporina o tacrolimus proviene de estudios abiertos y de un reciente estudio prospectivo. En un ensayo reciente el tacrolimus fue equivalente a la dosis alta CFM EV en lograr la remisión completa o parcial de NL en un período de más de 6 meses.

Chen W, Tang X, Liu Q, Fu P, Liu F, Liao Y, et al. Short-term outcomes of induction therapy with tacrolimus versus cyclophosphamide for active lupus nephritis: a multicenter randomized clinical trial. Am J Kidney Dis 2011;57:235–44

- ✓ En otro estudio prospectivo de 4 años de duración, la ciclosporina fue similar a AZA para prevenir los brotes renales en pacientes que reciben terapia de mantenimiento.

Moroni G, Doria A, Mosca M, Alberighi OD, Ferraccioli G, Todesco S, et al. A randomized pilot trial comparing cyclosporine and azathioprine for maintenance therapy in diffuse lupus nephritis over four years. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1:925–32

- ✓ Si la nefritis empeora en los pacientes tratados durante 3 meses con CTC más CFM o MMF, la Task Force recomienda que el médico puede optar por alguno de los tratamientos alternativos discutidos (nivel C).
- ✓ Aunque las combinaciones de inhibidores de la calcineurina y MMF y de rituximab y MMF se están estudiando y podría ser considerado por aquellos que han fallado las terapias de inducción recomendadas, los datos no son lo suficientemente fuertes aún para incluirlos en discusión.

¿Habrá nuevas formas de tratar la NL ?

Cuanto más sepamos acerca de los resultados clínicos y anomalías inmunes asociadas con el lupus, mejor preparados estamos para tratar la enfermedad

Agentes biológicos

En teoría, los agentes biológicos ofrecen las ventajas de una mayor especificidad y la reducción de la interferencia con los procesos fisiológicos tales como las respuestas de defensa a los agentes infecciosos. Algunos ejemplos incluyen,

Rituximab y ocrelizumab ambos actúan en el antígeno CD20 de linfocitos B,

Abatacept, que interfiere con las células T co-estimuladoras mediante la unión a los antígenos CD80 y CD86 de activación de los linfocitos T , y

Belimumab, que interfiere con la supervivencia y desarrollo de linfocitos B mediante la unión a TNF ligando 13 B *TNF ligand superfamily member 13B* (también conocido como BAFF y BLyS)

La expectativa es la madre de la frustración

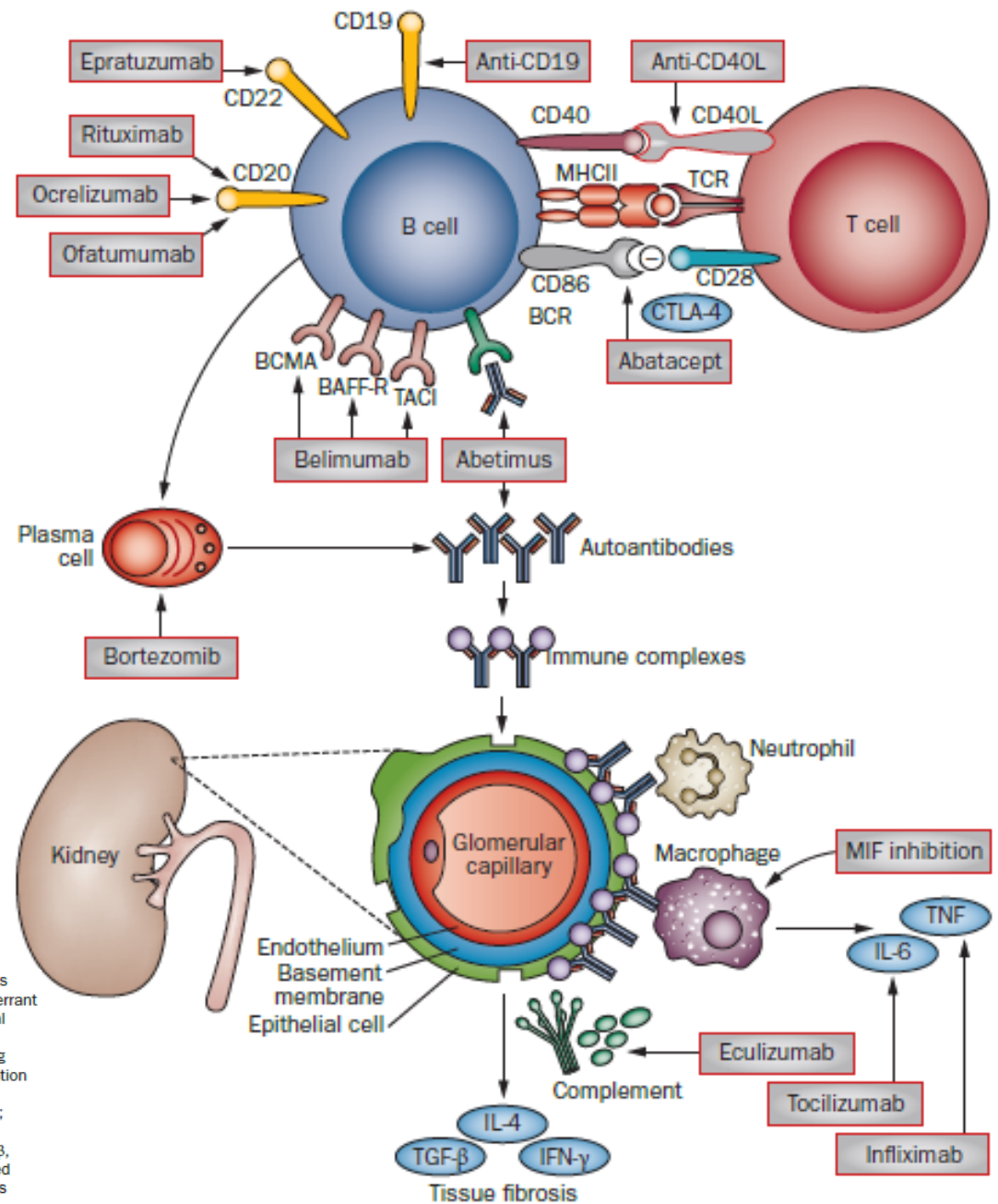
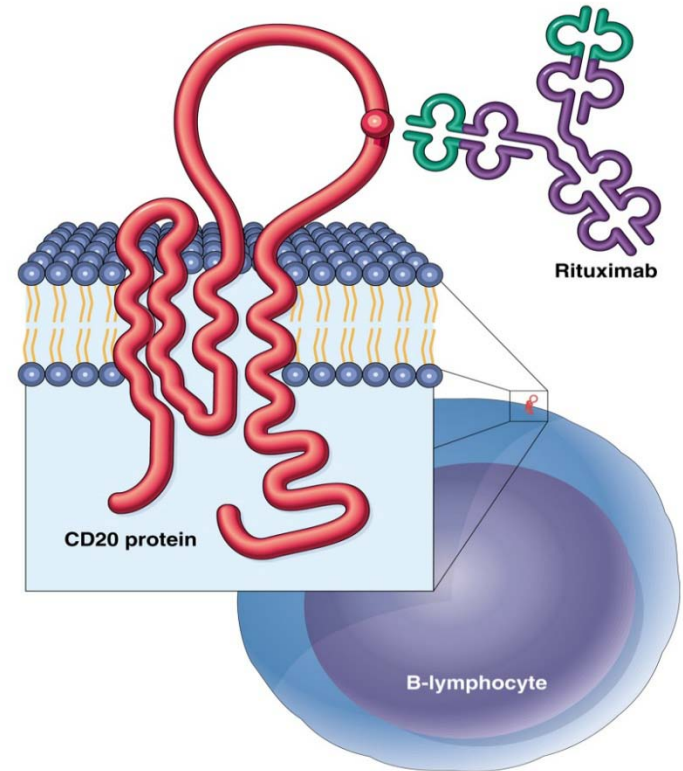


Figure 2 | Biologic therapies for lupus nephritis. Activation of, and interactions between antigen presenting cells, B cells and T cells are the basis for the aberrant immune reactivity observed in patients with lupus nephritis. Multiple potential targets for interruption of these interactions exist at various steps of the inflammatory and signalling cascades. Abbreviations: BAFF-R, B-cell activating factor receptor (TNF receptor superfamily member 13C); BCMA, B-cell maturation protein (TNF receptor superfamily member 17); BCR, B-cell receptor; CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte antigen 4; MIF, macrophage migration inhibitory factor; TAC1, transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor (TNF receptor superfamily member 13B); TCR, T-cell receptor; TGF-β, transforming growth factor-β; TNF, tumour necrosis factor. Permission obtained from Nature Publishing Group © Smith, R. M. et al. Biological therapy for lupus nephritis—tribulations and trials. *Nat. Rev. Rheumatol.* 6, 547–552 (2010).

Rituximab

- ✓ Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que produce depleción de Células B CD20-positivas. La célula B desempeñan un papel crítico en la patogénesis del lupus, incluyendo la producción de citoquinas, presentación de la auto-antígeno, la activación de células T, y la producción de autoanticuerpos, proporcionando así un fundamento para su uso.
- ✓ Los resultados de ensayos no controlados en el lupus sugirieron que el rituximab era eficaz y permitía ahorrar de esteroides.



Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, Maciuca R, Zhang D, Garg JP, Brunetta P, Appel G (2012) Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus Nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. Arthritis Rheum 64:1215–1226

Rituximab (estudio LUNAR)

Estudio doble ciego, multicéntrico, aleatorizado. 144 pacientes con NL clase III o clase IV, 2 grupos: placebo o 1 g de rituximab 0, 2, 24 y 26 semanas. Todos recibieron MMF 3g/d durante al menos 52 semanas y MPEV (1.000 mg los 3 primeros días de la terapia) y luego prednisona en dosis decreciente. Seguimiento 52 semanas.

Resultados:

- ✓ La incidencia de remisión completa o parcial fue mayor con rituximab vs placebo (57 vs 46%), pero no fue estadísticamente significativa.
- ✓ El rituximab produce una mayor reducción en los títulos de anti-ADN y mayor recuperación de los niveles de complemento, en comparación con el placebo.
- ✓ Dos pacientes murieron, ambos del grupo rituximab, aunque éstos no se consideraron estar relacionado con esta medicación.
- ✓ La frecuencia de infecciones graves y hospitalizaciones, en el corto plazo, fueron similares en ambos grupos.

No hay datos suficientes para apoyar el uso de rituximab como terapia de inducción inicial de la NL proliferativa.

Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, Maciuca R, Zhang D, Garg JP, Brunetta P, Appel G (2012) Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus Nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. Arthritis Rheum 64:1215–1226

Los resultados positivos reportados para rituximab se limitan en su mayoría a grupos muy seleccionados de pacientes, muchos de los cuales no habían respondido al tratamiento previo o tenían recidas múltiples .

El análisis de 164 pacientes con nefritis lúpica (158 de los cuales tenía biopsia de NL clase III-V o tipo mixto), que incluyó pacientes caucasicos, afroamericanos y asiáticos (56%, 28% y 13%, respectivamente), mostró una tasa de respuesta renal de 67% después de 1 año.

Díaz-Lagares, C. *et al.* *The UK-BIOGEAS Registry. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: pooled data from European cohorts. Autoimmun. Rev.* 11, 357–364 (2012).

Los diferentes criterios de selección de pacientes y el tratamiento concomitante también contribuyeron a las amplias variaciones en la eficacia observada en las series publicadas.

Treatment of Lupus Nephritis With Abatacept

The Abatacept and Cyclophosphamide Combination Efficacy and Safety Study

The ACCESS Trial Group

- ✓ Aleatorizado, doble ciego. 137 p con NL III o IV con o sin V.
- ✓ Principal end point lograr respuesta completa a las 24 semanas.
- ✓ Si alcanzaban respuesta parcial o completa continuaba por 52 semanas.
- ✓ Abatapcept vs placebo + Eurolupus seguido de azatioprina
- ✓ No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en los resultados primarios ni secundarios, incluido las medidas de seguridad.
- ✓ Se alcanzo respuesta completa en 33 % grupos abatapcept y 31% del grupo control en la semana 24.
- ✓ Si alcanzaban la remisión completa en el grupo abatapcetp quedaban solo con prednisona 10 mg/ dia. El 50% de los paciente no presentó recaídas.

Otro ensayo tampoco demostró una mayor eficacia de abatacept (en términos de tiempo para completar la respuesta, o la tasa de respuesta completa) más MMF y glucocorticoides en pacientes con NL clase III o IV . El principal endpoint de este ensayo fue el tiempo para completar la respuesta, definida como proteína/ creatinina en la orina <30 mg / mmol y los parámetros de función renal no por debajo de 90% de los valores basales. Después de 1 año, la tasa de respuesta completa al tratamiento fue de 8,0% en el grupo placebo (tratamiento con corticosteroides y micofenolato mofetil) frente a 9,1% y 11,1% en los dos abatacept add-on grupos, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa

Furie, R. *et al.* Efficacy and safety of abatacept in lupus nephritis. A twelve-month, randomized, double-blind study. *Arthritis Rheumatol.* 66, 379–389 (2014).

Sin embargo, un nuevo análisis de los datos de este ensayo utilizando las definiciones de respuesta al tratamiento, como se usa en otros ensayos, dio como resultado el hallazgo de un efecto significativo del tratamiento de abatacept. Más pacientes en el grupo con abatacept que en el grupo placebo alcanzaron una respuesta renal cuando se definió la respuesta a la reducción de la proteinuria $\geq 50\%$ y la función renal no inferior al 75% del valor basal: 45,5% y 39,4% en los grupos de abatacept, frente al 33,0% en el grupo placebo.

Wofsy, D., Hillson, J. L. & Diamond, B. Abatacept for lupus nephritis. Alternative definitions of complete response support conflicting conclusions. *Arthritis Rheum.* 64, 3660–3665 (2012).

Belimumab

El belimumab (anticuerpo monoclonal que se une específicamente a la forma soluble de la proteína estimuladora de linfocitos B anti-BLyS/BAFF), fue aprobado por FDA para el tratamiento para el lupus eritematoso sistémico, no se ha estudiado en NL.

Los pacientes con LES activo recibieron belimumab o placebo más glucocorticoides y otro agente inmunosupresor. Una proporción significativamente mayor de pacientes del grupo belimumab había mejorado en comparación con el grupo placebo después de 52 semanas de tratamiento.

Aunque no está diseñado para evaluar NL, 14-18% de los sujetos presentaban proteinuria de 24 horas > a 2 g al inicio del estudio.

En un análisis posterior, hubo tendencia hacia la reducción en proteinuria a las 53 semanas ($P= 0,0631$) y de brotes renales en el grupo belimumab ($P= 0,03$).

La FDA ha aprobado belimumab para su uso en pacientes seropositivos con LES que tienen enfermedad activa a pesar de las terapias previas.

Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2011;377:721–31.

Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzova D, et al, for the 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;63:3918–30.

Agentes biológicos

Aunque existen datos que sugiere que los biológicos son efectivos en el tratamiento de la NL, estos agentes no deben ser utilizados como complemento de la terapia en forma rutinaria.

Aun se encuentra en investigación si los agentes biológicos podrían beneficiar a los pacientes que no responden adecuadamente a los tratamientos convencionales.

Puede ser considerada su inclusión en los regímenes de tratamiento de la nefritis lúpica para minimizar la exposición de los pacientes a los medicamentos convencionales y reducir los efectos adversos asociados al tratamiento.