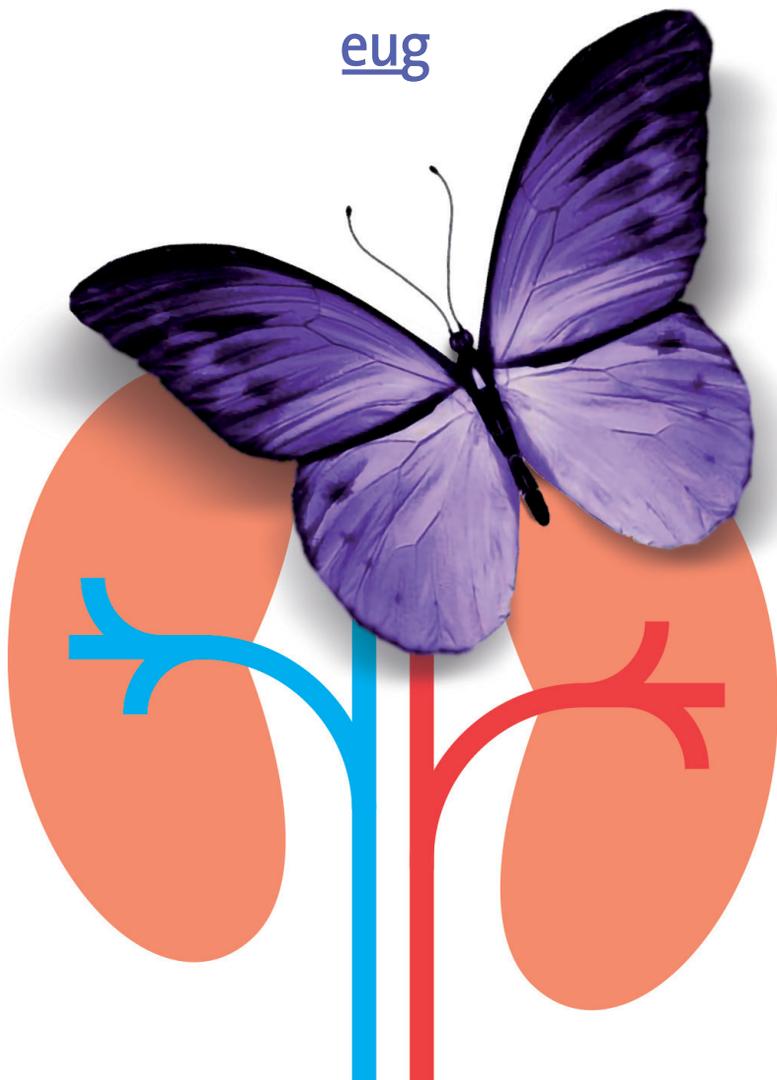


Norberto Ortego Centeno / Adoración Martín Gómez
Enrique de Ramón Garrido (eds.)

Guía para pacientes con nefritis lúpica: **ASPECTOS TERAPÉUTICOS**

eug



Guía para pacientes con nefritis lúpica: aspectos terapéuticos

Norberto Ortego Centeno, Adoración Martín Gómez
Enrique de Ramón Garrido
(eds.)

Guía para pacientes con nefritis lúpica: aspectos terapéuticos

Granada, 2023



**UNIVERSIDAD
DE GRANADA**



**FEDERACIÓN
ESPAÑOLA de
LUPUS**

Esta publicación ha contado con la colaboración de

- © Norberto Ortego Centeno, Adoración Martín Gómez y Enrique de Ramón Garrido (eds.)
 - © Los autores
 - © Universidad de Granada
- ISBN(e) 978-84-338-7186-2

Edita: Editorial Universidad de Granada
Campus Universitario de Cartuja
Colegio Máximo, s/n. 18001, Granada
Telf.: 958 243930-246220
www: editorial.ugr.es

Maquetación y diseño: Raquel L. Serrano / atticusediciones@gmail.com
Diseño de cubierta: Tarma Estudio. Granada.

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

ÍNDICE DE AUTORES

José Luis Callejas Rubio

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada

María del Mar Castilla Castellanos

Servicio de Nefrología. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga.

María Correa Rodríguez

Departamento de Enfermería. Universidad de Granada.

Marta García Morales

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada

Javier de la Hera Fernández

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada

Adoración Martín Gómez

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Poniente. El Ejido. Almería

Antonio Navas Parejo

Servicio de Nefrología. Sociedades Andaluza y española de Nefrología.

Norberto Ortego Centeno

Departamento de Medicina. Universidad de Granada.

Enrique de Ramón Garrido

Médico especialista en Medicina Interna. Asociación Andaluza de enfermedades Autoinmunes.

Raquel Ríos Fernández

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada

REVISIÓN EXTERNA

Miguel Ángel González Gay

Universidad de Cantabria. Santander. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Santos Castañeda Sanz

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid.

Asociación Granadina de Enfermedades Autoinmunes (AUGRA)

Federación Española de Lupus (FELUPUS)

ÍNDICE

PREFACIO.....	7
I. NEFRITIS LÚPICA: ASPECTOS TERAPÉUTICOS	
1. ¿Puede prevenirse el desarrollo de la nefritis lúpica? ¿Cómo?	15
2. ¿En qué consiste el tratamiento de la nefritis lúpica? ¿Cuáles son los objetivos del tratamiento?	15
3. ¿Qué es un síndrome nefrótico? De aparecer, ¿tiene implicaciones en el tratamiento de la nefritis lúpica?	17
4. ¿Qué se entiende por inducción a la remisión en el tratamiento de la nefritis lúpica?	17
5. ¿Qué se entiende por mantenimiento en el tratamiento de la nefritis lúpica?	18
6. ¿Disponemos de tratamientos específicos para la nefritis lúpica? ¿Son eficaces? ¿Son seguros?	18
7. ¿Se tratan por igual todas las formas de nefritis lúpica?	19
8. ¿Tiene alguna consideración especial el tratamiento de la nefritis lúpica juvenil? (¿llevar con la gestación a formas especiales?)	20
9. ¿Sirven los fármacos que se utilizan para tratar la nefritis lúpica para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico en general?	21
10. ¿Cuánto tiempo debo seguir en tratamiento con estos medicamentos?	21
11. ¿Qué se entiende por respuesta completa al tratamiento de la nefritis lúpica? ¿Si estoy en remisión significa que la nefritis está curada?	22
12. ¿Qué se entiende por respuesta parcial al tratamiento de la nefritis lúpica?	23
13. ¿Qué se entiende por falta de respuesta al tratamiento de la nefritis lúpica?	23
14. ¿Qué se entiende por recaída o brote renal?	24
15. ¿Qué se entiende por terapia “multitarget” o multidiana?	24
16. Estoy recibiendo tratamiento con corticoides. ¿Cuáles son sus principales efectos adversos? ¿Puedo hacer algo para minimizarlos? ¿Hay algún cuidado especial que deba tener?	24
17. Estoy recibiendo tratamiento con antipalúdicos. ¿Cuáles son sus principales efectos adversos? ¿Puedo hacer algo para minimizarlos? ¿Hay algún cuidado especial que deba tener?	26

18. Estoy recibiendo tratamiento con azatioprina. ¿Cuáles son sus principales efectos adversos? ¿Puedo hacer algo para minimizarlos? ¿Hay algún cuidado especial que deba tener?	28
19. Estoy recibiendo tratamiento con ciclofosfamida. ¿Cuáles son sus principales efectos adversos? ¿Puedo hacer algo para minimizarlos? ¿Hay algún cuidado especial que deba tener?.....	29
20. Estoy recibiendo tratamiento con ácido micofenólico o micofenolato mofetilo. ¿Cuáles son sus principales efectos adversos? ¿Puedo hacer algo para minimizarlos? ¿Hay algún cuidado especial que deba tener?.....	31
21. Estoy recibiendo tratamiento con ciclosporina. ¿Cuáles son sus principales efectos adversos? ¿Puedo hacer algo para minimizarlos? ¿Hay algún cuidado especial que deba tener?	33
22. Estoy recibiendo tratamiento con tacrólimus. ¿Cuáles son sus principales efectos adversos? ¿Puedo hacer algo para minimizarlos? ¿Hay algún cuidado especial que deba tener?	36
23. Estoy recibiendo tratamiento con rituximab. ¿Cuáles son sus principales efectos adversos? ¿Puedo hacer algo para minimizarlos? ¿Hay algún cuidado especial que deba tener?	39
24. Estoy recibiendo tratamiento con belimumab: ¿Cuáles son sus principales efectos adversos? ¿Puedo hacer algo para minimizarlos? ¿Hay algún cuidado especial que deba tener?	40
25. He oído hablar de la voclosporina ¿Qué tipo de fármaco es?.....	42
26. ¿Es importante cumplimentar bien el tratamiento indicado para mi nefritis lúpica?	43
27. ¿Qué normas debo seguir, dietéticas, de actividad física, o de otro tipo, en el caso de que mi riñón funcione a medio rendimiento?	43
28. Si mi riñón deja de funcionar definitivamente, ¿puedo recibir un trasplante renal? ¿Qué otro tipo de sustituto está disponible?	45
29. Tengo una nefritis lúpica, ¿qué cantidad de agua debo beber?	46
30. Tengo una nefritis lúpica, ¿debo tomar suplementos de calcio?	47
31. ¿Puedo recibir vacunas como la población general si tengo nefritis lúpica? ¿Qué problemas pueden suponer las vacunas para mi nefritis lúpica?	49
32. ¿Tienen algún papel la medicina tradicional, alternativa o complementaria en el manejo de la nefritis lúpica?.....	49

33. ¿Hay algún medicamento que deba evitar en caso de padecer nefritis lúpica?	50
34. ¿Existe algún estudio o tratamiento sobre regeneración renal con células madre?	51
35. ¿Qué es la terapia CART-T? ¿Puede tener alguna utilidad en la nefritis lúpica?	51
36. ¿Qué es el trasplante? ¿Cómo puede afectar a mi calidad de vida y supervivencia?	52
37. Si se ha llegado a un trasplante renal, ¿se puede volver a producir nefritis lúpica en ese riñón trasplantado?	54
38. ¿Qué se entiende por comorbilidades cuando hablamos de nefritis lúpica?	54
39. ¿Cómo se deben manejar las comorbilidades en la nefritis lúpica?	54
40. ¿La hipertensión arterial en pacientes con nefritis lúpica tiene características diferenciales? ¿Cómo se trata la hipertensión arterial en pacientes con nefritis lúpica?	57
41. ¿Qué relación tiene la nefritis lúpica con el riesgo cardiovascular?	58
II. REPERCUSIONES DE LA NEFRITIS LÚPICA	
42. ¿Se afecta la salud física en pacientes con nefritis lúpica?	61
43. ¿La nefritis lúpica supone problemas laborales, económicos, sociales, familiares, o de otros aspectos relativos a la calidad de vida relacionada con la salud?	61
III. GESTACIÓN Y NEFRITIS LÚPICA	
44. ¿Puedo quedarme embarazada si padezco de nefritis lúpica?	63
45. Si estoy en tratamiento para la nefritis lúpica y me quedo embarazada, ¿qué debo hacer? ¿Qué cuidados especiales he de tener? ¿He de cambiar algún tratamiento?	63
46. Los varones con nefritis lúpica, ¿pueden tener hijos?	66
47. ¿Existen recomendaciones publicadas sobre la naturaleza y el manejo de la nefritis lúpica?	67

PREFACIO

El lupus eritematoso sistémico (LES) es considerado el paradigma de las enfermedades autoinmunes sistémicas. En España se calcula que afecta a cerca de 100.000 personas, de las que un 90% son mujeres. Puede afectar a prácticamente todos los órganos y tejidos del cuerpo humano, condicionando una importante disminución de la calidad de vida. El término nefritis lúpica hace referencia a la afectación del riñón, una de las complicaciones más graves de la enfermedad, que se produce en el 30-60% de los casos.

Este documento ha sido desarrollado como complemento a la “Guía de Práctica Clínica en Nefritis Lúpica: aspectos generales”, elaborada por los mismos autores. Se ha estructurado en la misma forma: respuestas sencillas a preguntas frecuentes dirigidas a resolver dudas tanto de pacientes, como de familiares y cuidadores, pero, en esta ocasión, en el ámbito de aspectos terapéuticos, que son, sin duda alguna, los que más inquietan a los afectados.

La Guía, en cuya elaboración han participado diferentes especialistas médicos, con muchos años de experiencia en el manejo de pacientes con LES, así como expertos en comunicación e información a enfermos, ha contado, además, con la colaboración de asociaciones de pacientes (FELUPUS y AUGRA), así como de la Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes (AADEA).

Creemos importante destacar que la creación de esta guía en nefritis lúpica responde a los intereses mostrados por los pacientes en una encuesta⁷ elaborada a tal efecto y difundida, en la red, por FELUPUS, cuyo objetivo fue conocer sus necesidades, en aspectos de formación e información, en relación a esta patología.

La respuesta a las preguntas, planteadas por los pacientes, se ha hecho tras una revisión actualizada de la literatura científica. No obstante, lo aquí recogido no pretende sustituir a su médica o médico, quien le informará adecuadamente y aclarará sus dudas sobre la enfermedad, lo que se encuentra en consonancia con la encuesta referida, en la que la mayoría de los pacientes, aparte de mostrar su deseo de contar con una guía de estas características, expresaron su creencia de que son sus médicos quienes les tienen que explicar los detalles de su enfermedad, como no podía ser de otra forma.

Por tanto, el contenido de este documento no sustituye el diagnóstico realizado por un profesional sanitario. Si de la lectura de algún capítulo, lo que usted entienda entrara en

conflicto con lo que le dice su médico, sin ninguna duda, la opinión de su médico va por delante de la de los autores.

Se trata de una publicación de carácter orientativo y divulgativo, por lo que el lector no debe someterse a tratamientos, ni seguir sus consejos, sin dirigirse antes a un Profesional Sanitario.

I. NEFRITIS LÚPICA: ASPECTOS TERAPÉUTICOS

1. ¿Puede prevenirse el desarrollo de la nefritis lúpica? ¿Cómo?

Antes que el tratamiento lo más importante, en todas las enfermedades, es la prevención. En este sentido, es importante destacar que, aunque el inicio del lupus no se puede evitar, las personas con lupus pueden tomar medidas para controlar su enfermedad y de esta manera prevenir los brotes, de tal forma que minimicemos las posibilidades de desarrollar una nefritis lúpica. Con este fin, es fundamental que los pacientes sigan las indicaciones del profesional sanitario que les atiende, en especial su médica o médico, tanto en lo que respecta a los modos de vida (evitar tóxicos como el tabaco y alcohol, hacer ejercicio reglado, seguir una dieta equilibrada, etc.), como a los tratamientos farmacológicos indicados.

En los pacientes diagnosticados de lupus el seguimiento estricto de las recomendaciones indicadas por los profesionales sanitarios que los atienden es la mejor forma de **prevenir** la aparición de brotes y minimizar el riesgo de desarrollar una nefritis lúpica.

Además, en las personas ya diagnosticadas de nefritis lúpica, el correcto seguimiento de esas indicaciones, es la mejor manera de evitar la progresión de la nefritis lúpica a formas más graves, así como el desarrollo de complicaciones.

2. ¿En qué consiste el tratamiento de la nefritis lúpica? ¿Cuáles son los objetivos del tratamiento?

Si se desarrolla una nefritis lúpica, el tratamiento, lo más precoz que sea posible, es fundamental. Aunque la nefritis puede ser la primera, e incluso la única manifestación de la enfermedad, en otros casos puede aparecer en el contexto de un lupus con mucha actividad, que se acompaña de otras manifestaciones, con lo cual, el **primer objetivo** será intentar **frenar de forma global la actividad del LES y controlar** todas sus **manifestaciones**.

Considerando específicamente la **afectación renal**, los principales objetivos que nos planteamos los médicos ante un paciente con nefritis lúpica son los siguientes:

- **Controlar el brote**
- **Preservar la función** renal, tanto a corto como a largo plazo
- **Prevenir las recidivas (repetición del brote)**
- **Evitar el daño crónico** secundario, derivado de la actividad de la enfermedad y/o del tratamiento.
- **Mejorar la supervivencia** y la **calidad de vida**

Desde un punto de vista clínico, la nefritis lúpica puede cursar con deterioro de la función renal (con elevación de las cifras de creatinina en sangre) y/o pérdida de hematíes y, fundamentalmente, de proteínas en la orina. No es de extrañar, por tanto, que los objetivos que nos ponemos los médicos, cuando tratamos esta complicación, sean mejorar y si es posible normalizar, las cifras de creatinina en sangre, por un lado, y por otro, disminuir e incluso normalizar la cantidad de proteínas que se eliminan por el riñón.

En el tratamiento de la nefritis lúpica los **resultados** que se consideran de mayor **trascendencia** son la **mortalidad** y la **insuficiencia renal crónica**, con la subsiguiente necesidad de tratamiento renal sustitutivo (TRS), diálisis o trasplante, por lo que el objetivo principal del tratamiento es prevenir el desarrollo de estas complicaciones.

Estos resultados solo pueden establecerse a largo plazo, por lo que, en los primeros meses tras un brote de nefritis, en la valoración de la respuesta al tratamiento, se utilizan resultados subrogados con alto interés clínico-pronóstico. Entre estos se incluyen: **remisión completa** (RC) o **remisión parcial** (RP) de un brote, en cuyas definiciones se considera la cuantía de reducción de las proteínas en orina (proteinuria) y el mantenimiento del filtrado glomerular (conservar la función renal).

Como sabemos, existen varios tipos de nefritis lúpica siendo, a veces, posible que en un mismo enfermo coexista más de uno. Por tanto, **cada paciente** va a tener un **tratamiento personalizado**, no sólo por este aspecto, sino también por otros como la edad, el riesgo de infertilidad o menopausia precoz y el deseo de futuros embarazos (en caso de mujeres en edad fértil), estado de vacunación y antecedentes de infecciones, entre otros.

Teniendo en cuentas todas estas variables, el **tratamiento** se hace de una forma **integral**, considerando tanto la nefritis lúpica en particular como el lupus en general y, por supuesto, la prevención y tratamiento de todas las complicaciones que puedan asociarse al consumo de los fármacos empleados para el control de ambas.

En general, el **tratamiento** de la nefritis lúpica consta de **dos fases**, la primera denominada de **inducción** a la remisión, y la segunda denominada de **mantenimiento** de esa remisión conseguida.

Pero, además, como luego comentaremos, es **fundamental** el **manejo** adecuado de las **comorbilidades** (problemas coincidentes o añadidos).

3. ¿Qué es un síndrome nefrótico? De aparecer, ¿tiene implicaciones en el tratamiento de la nefritis lúpica?

Es una de las manifestaciones posibles de la nefritis lúpica, sobre todo en la de clase V, pero puede presentarse también en las clases III-IV y en una forma muy poco frecuente de nefropatía denominada podocitopatía lúpica.

El **síndrome nefrótico** se origina como consecuencia de una **pérdida** importante de **proteínas** por la **orina (proteinuria** mayor de 3,5 gramos al día). Eso hace que se desarrolle **edema** (hinchazón) en piernas, facial o generalizado, **hipertensión arterial** e **hiperlipemia** (aumento de los lípidos en sangre). Si la pérdida de proteínas por los riñones es masiva, también se pierden los factores que defienden al organismo del desarrollo de **trombos** e **infecciones** lo que, lógicamente, puede favorecer el desarrollo de estas complicaciones.

La **hiperlipemia** se debe a la pérdida, por la orina, de las proteínas de la sangre encargadas del transporte de las grasas (triglicéridos/colesterol), con lo que éstas quedan libres, pudiendo ser perjudiciales.

Por todo ello, en el tratamiento del síndrome nefrótico, además de tratar la causa, que en el caso de la nefritis lúpica se hace con inmunosupresores, en ocasiones se usa medicación antihipertensiva, diurética, hipolipemiente, antitrombótica y/o anticoagulante.

Los **objetivos** del tratamiento de la nefritis lúpica son:

- **Controlar el brote**
 - **Preservar la función renal**, tanto a corto como a largo plazo
 - **Prevenir las recidivas**
 - **Evitar el daño crónico** secundario derivado de la actividad de la enfermedad y/o del tratamiento.
 - **Mejorar la supervivencia y la calidad de vida**
-

4. ¿Qué se entiende por inducción a la remisión en el tratamiento de la nefritis lúpica?

Habitualmente, cuando los médicos diagnosticamos la nefritis lúpica, el lupus está muy activo. Es por tanto fundamental frenar con todas las armas posibles esta fase de gran actividad ya que, tanto el pronóstico de la enfermedad en general, como el renal en particular, van a depender de ello. Esta fase inicial de **tratamiento intensivo** de la enfermedad es lo

que llamamos **tratamiento de inducción** de remisión, y en ella usamos fármacos más agresivos y a dosis mayores, como norma, durante los primeros 3-6 meses del tratamiento.

En el tratamiento de la nefritis lúpica se consideran dos fases:

- **Inducción a la remisión.** Se refiere a los primeros meses de tratamiento en los que, en general, se hace un tratamiento más enérgico.
 - **Mantenimiento de la remisión.** Se prolonga durante varios años y se hace con dosis más bajas de los mismos fármacos utilizados en la fase de inducción o con fármacos con mejor perfil de seguridad a largo plazo.
-

5. ¿Qué se entiende por mantenimiento en el tratamiento de la nefritis lúpica?

Una vez finalizada la fase de **inducción** a la remisión de la nefritis lúpica y con los objetivos previstos conseguidos, total o parcialmente (los médicos clasificamos la respuesta en completa o parcial), con respecto a la mejoría de la función renal o de la cantidad de proteínas eliminadas por la orina, pasamos a una segunda fase del tratamiento denominada **mantenimiento** de la remisión de la enfermedad. En esta segunda fase, que como mínimo va a durar 3-5 años, y a veces toda la vida, podemos usar los fármacos que empleamos en la primera fase, pero a dosis más bajas, con idea de minimizar sus efectos adversos. En otras ocasiones empleamos fármacos diferentes a los que utilizamos durante la fase de inducción, siempre buscando la mayor eficacia terapéutica, con los menores efectos adversos posibles.

6. ¿Disponemos de tratamientos específicos para la nefritis lúpica? ¿Son eficaces? ¿Son seguros?

En los últimos 60 años se han producido grandes avances en el tratamiento de la nefritis lúpica, y en los próximos años vamos a disponer no solo de algunos fármacos más, sino también de una mayor y mejor evidencia científica de cómo combinarlos.

El arsenal terapéutico actual, y a corto plazo, podemos clasificarlo en diferentes grupos terapéuticos:

- **Antipalúdicos:** hidroxicloroquina, fundamentalmente.
- **Corticoides:** tanto por vía intravenosa, en pulsos a dosis altas y solo por unos días, como por vía oral.
- **Inmunosupresores** clásicos:

- Ciclofosfamida
- Micofenolato de mofetilo y ácido micofenólico
- Azatioprina
- **Inhibidores de la calcineurina:**
 - Ciclosporina A,
 - Tacrolimus
 - Voclosporina. Autorizado en 2021 por la “U.S. Foods and Drugs Administration” (FDA) y en 2022 por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). No disponible en la actualidad en España, pendiente de precio y reembolso.
- **Biológicos:**
 - Belimumab.
 - Rituximab
 - Anifrolumab. Autorizado en 2021 por la U.S FDA y en 2022 por la EMA y por la AEMPS.

Todos estos tratamientos van a contribuir a que el grupo de pacientes en los que se consiga frenar la actividad de la nefritis y alcanzar una respuesta, parcial o completa, sea cada vez mayor, mejorando, por tanto, el pronóstico de la enfermedad.

No obstante, por desgracia, no todos los pacientes alcanzan una respuesta adecuada. En la actualidad, y según datos de la literatura, no se consigue una remisión completa, al cabo de dos años de tratamiento, en más del 50 % de los pacientes. Entre un 5 % y un 20 % de los pacientes desarrollaran una enfermedad renal crónica avanzada en el plazo de 10 años.

Respecto a la seguridad, la llegada de estos nuevos tratamientos, dirigidos frente a dianas específicas de la inmunidad, se espera que se asocien con menos efectos adversos, sobre todo infecciones, que es el principal efecto no deseado que tienen los tratamientos clásicos.

7. ¿Se tratan por igual todas las formas de nefritis lúpica?

La información que aporta el anatomopatólogo, tras analizar los hallazgos de la biopsia renal, es fundamental, no solo para establecer el pronóstico, sino también a la hora de planificar el tratamiento.

El tratamiento de la nefritis lúpica **clase II** debería plantearse en función de la afectación extrarrenal del paciente. Puede responder a tratamiento con **corticoides** en monote-

rapia, pero si asociamos inmunosupresores, podemos reducir las dosis de los mismos, con lo que minimizamos sus efectos secundarios. Por eso, la terapia combinada es la tendencia también en este tipo de nefritis, según la cuantía de la proteinuria y los hallazgos específicos de la biopsia. Englobada en la clase II, existe un subtipo llamado **podocitopatía lúpica**, en la que los **anticalcineurínicos** tienen un papel especial.

Las **clases III y IV**, las más frecuentes y graves, se tratan con una fase de **inducción** a la remisión más agresiva, habitualmente, aunque no exclusivamente, con **corticoides** más **ciclofosfamida** o **micofenolato**, seguida de un **mantenimiento** más suave, con **micofenolato** o **azatioprina**. En algunos casos se añadirá **belimumab**.

En la nefritis lúpica **clase V** (membranosa), los **corticoides** y los fármacos **anticalcineurínicos** tienen un papel primordial.

8. ¿Tiene alguna consideración especial el tratamiento de la nefritis lúpica juvenil?

Los protocolos de tratamiento incluyen el empleo de antipalúdicos, corticoides e inmunosupresores (azatioprina, micofenolato de mofetilo, ciclofosfamida e inhibidores de la calcineurina), sin grandes diferencias con respecto a los adultos, pero prestando más atención, si cabe, a sus efectos adversos, que a esas edades pueden ser algo diferentes y más graves (ajuste de dosis, problemas de crecimiento o futura fertilidad, y otros aspectos psicosociales). La intención es limitar el proceso inflamatorio en la fase inicial de inducción de remisión y, después, evitar nuevos brotes de actividad, renales o extrarrenales, manteniendo la medicación el menor tiempo posible y a la dosis más baja que permita tener controlada la situación. En general, se requieren no menos de 36 meses para plantear la retirada del tratamiento. La tendencia actual es limitar, en lo posible, la dosis de corticoides y mantener los antipalúdicos por tiempo indefinido. En los niños se plantea el empleo de corticoides a días alternos.

Si existe deterioro de la función renal al inicio, la probabilidad de presentar problemas a largo plazo es mayor. La nefritis lúpica juvenil supone menor supervivencia para el paciente. Con el **tratamiento** se consigue una **remisión completa** solo en el **40-50%** de los casos y los nuevos **brotes de actividad renal** son **frecuentes**, se presentan al menos en una tercera parte de los pacientes, especialmente en aquellos que no han conseguido una respuesta completa. Así mismo, se describe una frecuencia de insuficiencia renal crónica a largo plazo del 15%, también parecido a lo que sucede en los adultos.

En los pacientes con nefritis lúpica juvenil y función renal muy deteriorada, el trasplante es la mejor opción como tratamiento renal sustitutivo, que debe hacerse en situación de inactividad de la nefritis.

Los protocolos de tratamiento en la nefritis lúpica juvenil incluyen el empleo de **antipalúdicos, corticoides e inmunosupresores**, similares a los que se utilizan para los adultos. La tendencia actual es **limitar, en lo posible, la dosis de corticoides** y mantener los antipalúdicos. En los pacientes con nefritis lúpica juvenil y función renal muy deteriorada, **el trasplante es la mejor opción** como tratamiento renal sustitutivo.

En 2017 se ha publicado una guía de recomendaciones por parte de la organización SHARE (*Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe*), que es un proyecto de la Unión Europea en el que están representados reumatólogos pediátricos europeos. En esta guía han participado también especialistas en nefrología pediátrica.

Se está pendiente de evaluar la eficacia y seguridad de los diferentes fármacos biológicos, obinutuzumab, belimumab (aprobado en la actualidad para su uso en USA en la nefritis lúpica juvenil), ataccept, anifrolumab, tocilizumab, eculizumab, dapirolizumab, o abatacept, así como voclosporina que, añadidos al tratamiento habitual, puedan mejorar las cifras de respuesta actuales.

9. ¿Sirven los fármacos que se utilizan para tratar la nefritis lúpica para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico en general?

Al tratar la nefritis lúpica estamos tratando la enfermedad en general, aunque en algunos casos, según la sintomatología acompañante, puede ser necesario asociar algún fármaco adicional o ajustar la dosis de los fármacos utilizados.

En general, en un paciente con LES encontramos diferentes manifestaciones. El tratamiento se suele planificar pensando en la más grave con la esperanza de que las más leves responderán también.

10. ¿Cuánto tiempo debo seguir en tratamiento con estos medicamentos?

El **tratamiento** suele ser **largo**, de varios **meses** o **años**, no menos de 36 meses, ya que una fase importante del tratamiento de la nefritis lúpica es la de mantenimiento de la remisión, evitando la aparición de nuevos brotes de actividad. Cada caso es diferente y durante el seguimiento se va adecuando el tratamiento según evolución clínica (síntomas) y datos analíticos (signos).

El **tratamiento** de la nefritis lúpica es **largo**, de varios **meses o años**, no menos de 36 meses, ya que una fase importante del tratamiento de la nefritis lúpica es la de mantenimiento de la remisión, evitando la aparición de nuevos brotes de actividad. **Cada caso es diferente** y durante el seguimiento y revisiones se va adecuando el tratamiento según evolución clínica (síntomas) y datos analíticos (signos).

En casos de recaída, se puede repetir la fase de inducción, o bien cambiar la estrategia de tratamiento, utilizando un fármaco distinto.

11. ¿Qué se entiende por respuesta completa al tratamiento de la nefritis lúpica? ¿Si estoy en remisión, significa que la nefritis está curada?

Hay **diferentes definiciones** de lo que se entiende por **respuesta completa al tratamiento** en la nefritis lúpica. La idea de fondo, común a todas ellas, es que, si la nefritis produce una pérdida de proteínas por orina y un deterioro de la función renal, una respuesta al tratamiento implicará la mejoría o resolución de esos parámetros. Como es fácil de entender, la respuesta lleva su tiempo y la valoración de la misma también dependerá del tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento.

Las **dos guías más utilizadas** en la actualidad en el manejo de la nefritis lúpica son las de la **EULAR/ERA-EDTA** (*European Alliance of Associations for Rheumatology/ European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association*) de 2019, y las **KDIGO** (Kidney Disease Improving Global Outcomes) de 2021.

Según las guías **EULAR/ERA-EDTA**, el objetivo sería conseguir un descenso del 25% de las proteínas eliminadas por orina a los 3 meses de iniciado el tratamiento (con normalización-estabilización de la función renal), de al menos el 50 % a los 6 meses (respuesta clínica parcial) y unas proteínas en orina inferiores a 0,5-0,7 g en 24 horas a los 12 meses (**respuesta clínica completa**).

Las guías KDIGO definen la respuesta completa cuando se consigue una proteinuria inferior a 0,5 g/g, entre 6 y 12 meses después del inicio del tratamiento. Esa disminución de la proteinuria debe acompañarse de una estabilización o mejoría de la función renal (\pm 10-15 % de la función renal basal).

En los pacientes con proteinuria en rango de síndrome nefrótico al inicio del tratamiento (superior a 3,5 g de proteínas en 24 horas), ambas guías aconsejan esperar un tiempo prudencial (unos 6-12 meses adicionales) antes de plantear que no se ha producido una respuesta clínica completa, ya que, a veces, la respuesta puede tardar un poco más de tiempo en producirse.

Además, es importante resaltar que es distinta respuesta clínica (lo que visualizamos en sangre y orina) que respuesta histológica, que sólo se podrá objetivar si se realiza una biopsia renal, llamada “de protocolo”, para valorar si el LES sigue activo o no en el riñón. Comentamos este aspecto porque la correlación clínico-histológica de la nefritis lúpica, es pobre, y puede quedar actividad en el tejido renal que no percibamos en la analítica de sangre y orina.

Al ser el lupus y la nefritis lúpica una enfermedad crónica, no se habla de curación sino de remisión de ese brote.

Al ser el lupus y la nefritis lúpica una enfermedad crónica, cuando se controlan los parámetros alterados, no se habla de curación, sino de **remisión** de ese brote.

12. ¿Qué se entiende por respuesta parcial al tratamiento de la nefritis lúpica?

La **respuesta clínica parcial**, según la guía KDIGO, se define como una **reducción** de al menos el **50 %** de la **proteinuria inicial**, con un valor inferior a 3,0 g/g, siempre y cuando la función renal se mantenga más o menos estable (\pm 10-15 % del filtrado glomerular basal) a los 6-12 meses.

13. ¿Qué se entiende por falta de respuesta al tratamiento de la nefritis lúpica?

La falta de respuesta, según la guía KDIGO, se define como la ausencia de una respuesta parcial o completa.

La no respuesta al tratamiento en una nefritis lúpica es un **factor** importante de **desarrollo** de **enfermedad renal crónica**. Si se da en la práctica clínica, hay que plantearse el motivo de esta no respuesta para valorar un cambio de tratamiento. Para ello, puede ser necesaria la realización de una nueva biopsia renal que nos indique si la nefritis lúpica ha cambiado de clase, los datos de actividad y cronicidad en ese momento, o si se han añadido otros factores, relacionados o no con el LES, que puedan ayudar a dirigir el tratamiento. No obstante, es importante recordar que una de las **causas más importantes de no respuesta** es la **baja cumplimentación** del tratamiento (**adherencia**).

La falta de respuesta, según la guía KDIGO, se define como la ausencia de una respuesta parcial o completa.

14. ¿Qué se entiende por recaída o brote renal?

Un **brote**, o **recidiva**, consiste en la reaparición de los síntomas de la enfermedad, junto con la presencia de mayor proteinuria, alteración del sedimento, deterioro de la función renal y otras alteraciones analíticas acompañantes, tales como disminución de los niveles del complemento (C3 y C4) y aumento de los anticuerpos anti-DNAs en sangre.

En el transcurso de la enfermedad, pueden aparecer nuevos brotes en el 40 % de los pacientes, especialmente en los primeros años.

15. ¿Qué se entiende por terapia “multitarget” o multidiana?

El término tratamiento **multidiana** se refiere a los **tratamientos** que **asocian dos inmunosupresores junto con los corticoides**. Clásicamente se ha referido, fundamentalmente, al uso combinado de tacrolimus con micofenolato de mofetilo (que se suele utilizar en dosis más bajas que cuando se emplea en solitario) y corticoides. Esta situación se presenta también cuando se utiliza la voclosporina o fármacos biológicos, tales como el belimumab o anifrolumab, los cuales siempre se añaden al tratamiento estándar de la nefritis lúpica, que incluye un inmunosupresor de los habituales.

16. Estoy recibiendo tratamiento con corticoides. ¿Cuáles son sus principales efectos adversos? ¿Puedo hacer algo para minimizarlos? ¿Hay algún cuidado especial que deba tener?

Los **corticoides** tienen un efecto antiinflamatorio. De hecho, son los **antiinflamatorios más rápidos y potentes** de los que disponemos los médicos y por eso se utilizan en el **tratamiento** de la **nefritis lúpica, sobre todo** en las **fases iniciales**. Aunque sus efectos beneficiosos son indudables, también tienen **efectos adversos**, que es importante conocer para poder minimizarlos. Los más importantes son:

- Aumentan las ganas de comer y favorecen la **ganancia** de **peso**.
- **Aumentan** los niveles de **glucosa** en sangre, lo que puede ser especialmente problemático en pacientes diabéticos y obesos o con sobrepeso.
- Favorecen la **dislipemia** (ascenso de los niveles de colesterol y triglicéridos) lo que supone un aumento del **riesgo cardiovascular**.
- **Retienen sal** y de forma secundaria agua, a nivel renal, lo que favorece el **ascenso** de la **tensión arterial**.

- Tienen **efectos cardiovasculares** negativos. Como consecuencia de la dislipemia y aumento de la tensión arterial comentada, pero también porque favorecen el desarrollo de **alteraciones del ritmo cardiaco (arritmias)** y **arteriosclerosis precoz**.
- Con dosis elevadas y mantenidas en el tiempo, puede aparecer el llamado **aspecto cushingoide** (por similitud con los hallazgos de la enfermedad de Cushing, que aparece cuando el organismo produce de forma autónoma gran cantidad de glucocorticoides). Nos referimos a esa típica cara de luna llena que se debe al acúmulo de grasa, que también tiende a acumularse en el cuello y la zona de las clavículas (cuello de búfalo), y en el abdomen.
- Por su **efecto inmunodepresor**, los corticoides, especialmente en dosis elevadas y mantenidas, favorecen el desarrollo de **infecciones** en general y las producidas por hongos en particular.
- Generan pérdida de masa ósea, que puede traducirse en una **osteopenia** u **osteoporosis**, con la consiguiente aparición de fracturas óseas.
- El uso prolongado y a dosis altas hace que la **piel** se **atrofie** y adelgace y puede dar lugar a la aparición de **estrías cutáneas**, de aspecto vinoso, y que son irreversibles.
- Sobre todo al comienzo del tratamiento (primeras dos semanas), puede haber efectos sobre el sistema nervioso, que se traduce en **hiperactividad**, **dificultad de concentrarse**, sensación de **nerviosismo** e **insomnio**.

Para **minimizar** los **efectos secundarios** es importante seguir los siguientes consejos:

- **Tomarlos** por la **mañana**, tras el desayuno.
- Hacer una **dieta sana**, sin sal ni grasas, baja en calorías, además de ejercicio físico adecuado.
- En caso de desarrollar diabetes, hacer un **control** de la **glucosa** en sangre.
- Hacer una **profilaxis** de las **infecciones** más frecuentes. Es conveniente tener completo el calendario vacunal.
- Muchos de los efectos adversos tienen que ver con el uso de dosis elevadas y mantenidas, por eso, en los últimos años, se utilizan dosis, sobre todo de mantenimiento, muy inferiores a las utilizadas años atrás. En todo caso, será el médico el que indique la dosis adecuada. No debemos olvidar la necesidad de utilizar una dosis suficiente. Algunos enfermos pueden sentirse tentados a tomar una dosis inferior a la recomendada por su médico. Es importante tener claro que **los efectos negativos** de una **enfermedad mal controlada** serán **siempre peores que** los posibles **efectos**

adversos de los **medicamentos utilizados para su control**, incluyendo los corticoides.

- Nuestro organismo necesita los corticoides y los fabrica a diario (en forma de cortisol), sobre todo a primeras horas del día, cuando solemos tener más actividad. En situaciones de amenaza para nuestro organismo, como la cirugía, las infecciones o el estrés, nuestro cuerpo es tan sabio que aumenta la producción de corticoides de forma automática. Lo que sucede, si los tomamos como medicamento, es que nuestro cuerpo puede perder ese automatismo. Es decir, si aportamos los corticoides de forma exógena, el organismo lo reconoce e interpreta: “pues si me los dan de fuera no hace falta que los fabrique yo”. En ese caso se para la producción de nuestra propia fábrica y se provoca lo que se llama una **insuficiencia suprarrenal**, que no es otra cosa que un frenaje del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (un eje complejo que va del cerebro a las glándulas suprarrenales, encargado de ajustar la producción de corticoides a las necesidades puntuales del organismo) que puede dar lugar a hipotensión grave e incluso shock. Si se desarrolla esa insuficiencia suprarrenal, en caso de que nuestro organismo necesite una dosis extra de corticoides, por una cirugía, por ejemplo, nuestra fábrica no podría reaccionar de forma adecuada y, por ese motivo, en personas que llevan tiempo tomando corticoides, se aumenta la dosis, o se administra una dosis extra, en función del tipo de cirugía (más alta la dosis cuanto más agresiva sea la cirugía), antes y durante el tiempo que el médico considere que persisten esas necesidades elevadas. Esto explica por qué, salvo cuando se utilizan por un breve periodo de tiempo, al retirar los corticoides siempre recomendamos hacerlo de forma progresiva, para dar tiempo a que nuestro organismo se recupere y comience a formar sus propios corticoides.

Los **corticoides** siguen siendo **fundamentales** en el tratamiento de la **nefritis lúpica**. La mayoría de las veces asociados a diferentes inmunosupresores.

17. Estoy recibiendo tratamiento con antipalúdicos. ¿Cuáles son sus principales efectos adversos? ¿Puedo hacer algo para minimizarlos? ¿Hay algún cuidado especial que deba tener?

Los **antipalúdicos**, hoy por hoy, se consideran **fundamentales** en el **tratamiento** del lupus y de la **nefritis lúpica**. Por ese motivo se considera que deben tomarlos todos los enfermos diagnosticados de LES, salvo que tengan alguna contraindicación, por supuesto. El más utilizado es la **hidroxicloroquina**. **Nombres comerciales: Dolquine®**,

Duplaxil EFG®, Hidroxicloroquina Aldo-Unión EFG®, Hidroxicloroquina Aristo EFG®, Hidroxicloroquina Ratiopharm EFG®.

Podemos decir que en el caso del LES actúan como **inmunomoduladores** y se sabe que, asociados a micofenolato, mejoran la respuesta a nivel renal.

Al inicio del tratamiento, en algún caso, pueden provocar **alteraciones gastrointestinales**, náuseas, vómitos, diarreas, que suelen ceder, sin necesidad de suspenderlos.

En la piel, los antipalúdicos inducen **fotosensibilidad** por acumularse en tejidos ricos en melanina, por lo que pueden producir **hiperpigmentación** cutánea. También pueden pigmentar las encías, producir decoloración de la raíz del pelo y del lecho ungueal, y formar bandas en las uñas. No es raro el **prurito**, y puede aparecer también alopecia y urticaria, pero de forma mucho más infrecuente.

Los **efectos adversos** sobre los que se hace más hincapié son los que pueden aparecer a nivel ocular, entre ellos la **toxicidad corneal**, que suele aparecer al comienzo del tratamiento y es **reversible**, y la **toxicidad retiniana**, que puede provocar **pérdida de visión no recuperable**.

Con el fin de minimizar los efectos adversos se recomienda:

- Evitar la exposición al sol (utilizar **protección solar**), que ya de por sí se hace por el hecho de padecer LES.
- Se recomienda hacer un **examen oftalmológico basal**, pasados 5 años tras el inicio del tratamiento y con carácter anual posteriormente. El oftalmólogo podrá utilizar diferentes técnicas, como el examen con lámpara de hendidura, el test de colores, la tomografía óptica de coherencia (OCT) o la electroretinografía, según considere más oportuno.

En la actualidad, con el tratamiento más habitual (hidroxicloroquina) las complicaciones son rarísimas, especialmente si se ajustan las dosis de forma adecuada. Hay que destacar que la quinacrina o mepacrina, un antipalúdico no comercializado en España, pero que se puede conseguir como medicamento extranjero, no tiene efectos oftalmológicos.

Es importante destacar que la **hidroxicloroquina** es un fármaco **seguro** durante el **embarazo** y la **lactancia**.

Los **antipalúdicos** son fármacos **fundamentales** en el **manejo** de la **nefritis lúpica**. Salvo **contraindicación** o **efectos adversos**, nunca deben faltar en el tratamiento.

18. Estoy recibiendo tratamiento con azatioprina. ¿Cuáles son sus principales efectos adversos? ¿Puedo hacer algo para minimizarlos? ¿Hay algún cuidado especial que deba tener?

La **azatioprina** (AZA) es un fármaco con efecto **inmunosupresor clásico**. **Nombres comerciales:** Imurel®, Immufalk®.

Muchos de los efectos adversos graves que se recogen en el prospecto del fármaco se observan, más frecuentemente, en pacientes trasplantados, en los que se utilizan dosis más elevadas que en la nefritis lúpica y habitualmente asociada a otros fármacos. En general, con las dosis utilizadas en enfermedades autoinmunes, es de los fármacos más seguros y mejor tolerados. Los principales **efectos adversos** son:

- **Intolerancia o hipersensibilidad.** Son reacciones de causa desconocida y no obedecen a una sobredosis ni defecto enzimático. Incluyen: sarpullido, fiebre, náuseas, vómitos, diarrea, dolores musculares y articulares e hipotensión. Aparece en un porcentaje pequeño de pacientes (aproximadamente un 2%).
- Puede **aumentar** la presencia de **infecciones**, tanto virales como bacterianas y por hongos.
- La **médula ósea** es fundamental a la hora de “fabricar” células de la sangre (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas). El uso terapéutico de azatioprina puede asociarse con cierta depresión de esa función de la médula ósea (2%). En general, si aparece, es de carácter reversible. Es decir, si se suspende el fármaco la médula se recupera, y es más frecuente con dosis más elevadas. Si se produce la afectación medular, la principal manifestación es la **leucopenia** (descenso de glóbulos blancos), aunque también es posible la **anemia** (descenso de glóbulos rojos), **trombocitopenia** (descenso de las plaquetas) o descenso simultáneo de los tres tipos celulares.
- Puede aumentar, de forma discreta, el **riesgo de tumores** (piel y tejido linfático).
- Es importante considerar la **interacción** con otros **fármacos**, especialmente los que tratan la hiperuricemia o gota, como **alopurinol** (Zyloric®) o **febuxostat** (Adenuric®).
- Durante el **embarazo**, lo ideal sería no tomar ninguna medicación y en el vademécum se califica como de categoría D, es decir, que puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. No obstante, en caso de que su médico lo considere oportuno, debe saber que es uno de los inmunosupresores más seguros y utilizados durante el embarazo. En esta situación se recomienda utilizar en dosis inferiores a 2 mg/kg/día.

- En cuanto a la **lactancia**, aunque en el vademécum se recoge que se debe evitar, lo cierto es que la azatioprina es un inmunosupresor de **riesgo muy bajo** para el **lactante**, como se recoge en la página <https://e-lactancia.org/> (una página estupenda para ver la influencia de los medicamentos en la lactancia) y no es preciso suspenderlo durante la misma.
- **No** se deben **utilizar vacunas** de **virus vivos atenuados** durante el tratamiento con azatioprina.
- La toxicidad de azatioprina depende de la forma en que el organismo de cada uno lo metaboliza, y en ese metabolismo intervienen varias enzimas (proteínas) que en unas personas son más activas y en otras menos. Hoy en día tenemos la opción de saber, al menos en parte, cómo es el metabolismo del fármaco. Por eso es posible que los médicos hagamos una determinación previa de los niveles de **tiopurina metiltransferasa** (TPMT), o un estudio genético de esa misma enzima y de otra denominada **NUDT 15**, que son proteínas fundamentales en ese metabolismo. El estudio genético se hace tomando una muestra de células, habitualmente a partir de un frotis bucal. Los resultados permiten ajustar la dosis inicial y contribuyen a prevenir la aparición de toxicidad de la médula ósea. Aunque se recomienda hacer estas determinaciones, lo cierto es que la mayoría de los casos de toxicidad medular no se relacionan con el estado de estas enzimas. Es por eso que, independientemente de los resultados obtenidos, los médicos seguimos haciendo controles de sangre periódicos.
- Para minimizar el riesgo del cáncer de piel se recomienda **evitar** la **exposición** al **sol** y el uso de filtros solares de protección elevada.

La **azatioprina** es uno de los inmunosupresores con **mejor** perfil de **seguridad**. Una de las ventajas que tiene su uso es que no está contraindicado durante el embarazo y lactancia.

19. Estoy recibiendo tratamiento con ciclofosfamida. ¿Cuáles son sus principales efectos adversos? ¿Puedo hacer algo para minimizarlos? ¿Hay algún cuidado especial que deba tener?

La **ciclofosfamida** es el fármaco **inmunosupresor clásico más potente empleado en el lupus**. **Nombre comercial: Genoxal®**. Se puede usar por vía oral o vía intravenosa, aunque la oral, en nuestro medio, prácticamente no se utiliza. En la nefritis lúpica se emplea, sobre todo por vía intravenosa, en la fase de inducción a la remisión.

Los efectos adversos descritos son frecuentes y muy variados. De todas maneras, es importante dejar bien claro que muchos de los que se recogen en la ficha técnica se producen, y son más graves, en los casos en los que el fármaco se utiliza para el tratamiento de neoplasias. En ese caso, las dosis son más altas que cuando lo utilizamos en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes. Recogemos solo algunos más frecuentes o importantes:

Los **efectos adversos inmediatos** relacionados con la administración del fármaco incluyen náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea.

Pero pueden aparecer otros **efectos adversos tardíos**:

- Llagas en mucosas orales.
- Alopecia (caída del cabello), que suele ser recuperable.
- Cistitis hemorrágica, que se traduce en la aparición de sangre en la orina. Si apareciera debemos hacérselo saber al médico que nos atiende, porque puede ser potencialmente grave.
- Puede favorecer el desarrollo de infecciones, tanto víricas, como bacterianas o por hongos.
- Puede producir afectación de médula ósea que se traducirá en un descenso de las células de la sangre: leucopenia (descenso de leucocitos), glóbulos rojos (anemia) y/o plaquetas (trombocitopenia).
- En relación con los órganos reproductores, hay que considerar una posible toxicidad gonadal y el riesgo de mutaciones. En mujeres puede provocar interrupción del ciclo menstrual, que suele ser recuperable, aunque puede haber casos de menopausia precoz. Antiguamente las dosis acumuladas, a lo largo del tiempo, de ciclofosfamida podían llegar a ser de 18-24 gramos en 2 años. Este efecto secundario parece minimizarse, o no existir, con las dosis acumuladas menores de 5-8 gramos, que son las utilizadas en la actualidad.

A largo plazo puede favorecer, de forma poco frecuente, la aparición de tumores urológicos y mielodisplasias (alteraciones en la formación de las células de la sangre).

Para prevenir o minimizar los efectos adversos durante la administración del fármaco, se recomienda mantener una hidratación importante, que puede ser por vía intravenosa o vía oral, y apoyo con fármacos antieméticos (para el tratamiento de los vómitos).

Debido a la toxicidad gonadal y teratogenicidad, es importante utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento y al menos 6 meses tras su finalización, tanto en mujeres como en varones.

Para minimizar los efectos adversos, en el caso de la nefritis lúpica, se vio que la denominada pauta Eurolupus, que consiste en administrar 500 mg cada 14 días, durante

3 meses, en la fase de inducción a la remisión, se acompañaba de buenos resultados y menor toxicidad general (sobre todo los provocados en órganos reproductores) que dosis superiores.

En cuanto a las **interacciones** hay que hacer algunas consideraciones:

- El **zum**o de **pomelo** puede favorecer la absorción de la ciclofosfamida lo que se acompaña de niveles más elevados en sangre que pueden llegar a ser tóxicos.
- El consumo de **alcohol** potencia los efectos adversos tipo náuseas y vómitos.
- También se debe evitar asociar la ciclofosfamida a **metamizol (Nolotil®)**, porque aumenta el riesgo de que se produzca toxicidad sobre la médula ósea, que se traduce en pérdida de su función, que no es otra que la formación de las células de la sangre (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas).
- También se recomienda **evitar** la toma de la conocida **hierba de San Juan** (*hypericum perforatum*) y **equinácea**. Son dos productos de venta libre (incluso en los supermercados) y que pueden interactuar con el fármaco.
- En caso de padecer gota y tomar medicación tipo **Zyloric®**, el médico tendrá mucha precaución con la dosis de ciclofosfamida, porque se potencian mucho los efectos tóxicos.

Este fármaco está **contraindicado** durante el **embarazo** y la **lactancia**.

Se deben **evitar** las **vacunas** con **virus vivos atenuados**.

La **ciclofosfamida** es un **inmunosupresor** potente. Su uso suele reservarse para la **fase de inducción a la remisión**.

20. Estoy recibiendo tratamiento con ácido micofenólico o micofenolato mofetilo. ¿Cuáles son sus principales efectos adversos? ¿Puedo hacer algo para minimizarlos? ¿Hay algún cuidado especial que deba tener?

Micofenolato de **mofetilo** es un **profármaco**, lo que quiere decir que en nuestro organismo se **convierte** en otro compuesto, el **ácido micofenólico**, que es el que ejerce el efecto inmunosupresor, actuando sobre linfocitos T y B. **Nombres comerciales: micofenolato de mofetilo: Cellcept®, Myfenax EFG®, Micofenolato de mofetilo Cinfa EFG®, Micofenolato de mofetilo Sandoz EFG®, Micofenolato de mofetilo Tecnigen EFG®, Micofenolato de mofetilo STADA EFG®, Micofenolato de mofetilo Normon EFG®, Micofenolato de mofetilo Accord EFG®, Micofenolato de mofetilo Aristo**

EFG®, **Micofenolato de mofetilo Aurovitas EFG®**, **Micofenolato de mofetilo Genesis EFG®**, **Micofenolato de mofetilo Kern Pharma EFG®**, **Micofenolato de mofetilo Tillomed EFG®**; **micofenolato sódico: Myfortic®**, **Ceptava EFG®**.

Los **efectos adversos** son muy variados:

- En algunos casos produce **alteraciones digestivas**: diarrea, sobre todo, o estreñimiento. Dolor abdominal.
- Puede provocar síntomas urinarios como **urgencia miccional** que tiende a desaparecer con el tiempo.
- Aumenta el **riesgo de infecciones**.
- En relación a los **órganos reproductores**, el uso de micofenolato de mofetilo se acompaña de un elevado **riesgo de malformaciones y abortos espontáneos**.
- Por sus efectos sobre la médula ósea se pueden producir **alteraciones sanguíneas**: anemia, leucopenia, descenso de plaquetas.
- Incremento discreto del **riesgo de tumores**: cutáneos y linfoma.
- A nivel neurológico incrementa levemente el riesgo de padecer **leucoencefalopatía multifocal progresiva**. Una infección del sistema nervioso central muy rara.

Para evitar o **minimizar** los **efectos adversos** se recomienda:

- **Repartir** la dosis en **varias tomas** minimiza los efectos digestivos.
- La formulación sódica (**micofenolato sódico**) tiene como ventaja, frente a micofenolato de mofetilo, mejorar la tolerancia digestiva en algunos enfermos, siendo ese el principal motivo del cambio de un preparado a otro en la práctica diaria. Es decir, a algunos enfermos que toleran regular el micofenolato de mofetilo, sobre todo por problemas digestivos, les cambiamos a micofenolato sódico y, en algunos casos, se mejora la tolerancia.
- Para minimizar el riesgo de infecciones, se debe revisar y completar el **calendario vacunal**, preferentemente antes de iniciar el tratamiento.

Micofenolato de mofetilo está **contraindicado** durante el **embarazo**. En caso de deseo de embarazo el fármaco tiene que suspenderse al menos 6 semanas antes. Algunas veces, como en el caso de la nefritis lúpica, se puede sustituir por azatioprina, fármaco que se considera seguro durante el embarazo. A los varones se les explicará, que durante el tratamiento y hasta 90 días después de que este haya finalizado, deberán utilizar preservativo en sus relaciones sexuales. Asimismo, se recomienda que sus parejas adopten medidas anticonceptivas eficaces durante este mismo periodo.

Micofenolato de mofetilo se puede utilizar mientras se toman anticonceptivos. Se han hecho estudios para ver si el efecto de los anticonceptivos se ve alterado y no ocurre así.

No es recomendable la lactancia mientras se toma el fármaco.

Deben **evitarse** las **vacunas** con **virus vivos atenuados**.

Micofenolato de mofetilo es un **inmunosupresor** utilizado en el tratamiento de la nefritis lúpica, tanto en la fase de **inducción** a la **remisión** como en la de **mantenimiento**. Está **contraindicado** tanto en el **embarazo** como en la **lactancia**.

21. Estoy recibiendo tratamiento con ciclosporina. ¿Cuáles son sus principales efectos adversos? ¿Puedo hacer algo para minimizarlos? ¿Hay algún cuidado especial que deba tener?

La **ciclosporina** es un fármaco del grupo de los **anticalcineurínicos**. Actúa fundamentalmente sobre linfocitos T. Durante muchos años ha sido fundamental en el control de los enfermos trasplantados. **Nombre comercial: Ciqorin EFG®**, **Sandimmun Neo-oral®**, **Ikervis®**.

Como todos los fármacos, no está exento de **efectos adversos**. En general son reversibles, reduciendo la dosis o suspendiendo el fármaco. Hay que destacar que, como pasa con otros inmunosupresores, en los pacientes con nefritis lúpica, las dosis usadas son inferiores a las que se emplean en el trasplante de órganos, por lo que los efectos secundarios son menos frecuentes. Destacar:

- **Hipertensión arterial.**
- **Hipertrofia gingival:** aumento del tamaño de las encías.
- Asterixis: **temblor fino de manos.**
- Parestesias: sensación de **hormigueo.**
- Ginecomastia en varones: **crecimiento del tejido mamario.**
- Hirsutismo: aparición de un **vello** fino generalizado en la mujer.
- **Cefalea.**
- **Toxicidad renal** asociada, sobre todo, con niveles altos del fármaco. Suele ser reversible cuando se desciende la dosis, pero puede provocar daño renal crónico, si se mantienen los niveles por encima de lo recomendado durante tiempo prolongado. Por eso se duda sobre su uso a muy largo plazo, pendiente de estudios que lo avalen.
- Toxicidad hepática. Sobre todo, alteraciones de la analítica hepática reversible al suspender el fármaco.

- Alteraciones metabólicas: elevación del potasio y de lípidos en sangre.
- Riesgo de **miopatía** (afectación muscular). Especialmente si se asocia a estatinas (fármacos que se utilizan para disminuir las cifras de colesterol)
- Riesgo de **infecciones**: virus, bacterias, parásitos y hongos. La leucoencefalopatía multifocal progresiva es una infección por virus del sistema nervioso central infrecuente, pero grave.
- Incremento discreto del **riesgo** de presentar un **cáncer**, especialmente linfomas y cáncer de piel.

Para **minimizar** los **efectos adversos** se recomienda:

- **Controlar** la **ingesta** de **sal** con la alimentación.
- Tener una **higiene** extrema de la **dentadura**.
- **Evitar** la **exposición solar** y el uso de **cabinas** de **luz ultravioleta** y utilizar **protectores solares**.
- A fin de detectar posibles alteraciones renales y hepáticas, el médico solicitará los correspondientes **controles analíticos** que deberemos respetar.
- Para un mejor control de las infecciones es fundamental **mantener actualizado** el **calendario vacunal**, a ser posible antes de iniciar el tratamiento.
- También se deben **medir** los **niveles** de **ciclosporina** en sangre, para ver si se consigue el rango deseado para que el tratamiento sea efectivo o si, por el contrario, estamos en un rango tóxico.

Ciclosporina tiene muchas **interacciones**. La mayoría de ellas las tendrá en cuenta el médico. Algunas, por ser con fármacos que se pueden tomar sin receta, debe conocerlas el paciente. Algunas de las más frecuentes:

- Dieta: evitar **zumos** de **pomelo**. Favorece la absorción de ciclosporina, lo que se acompaña de niveles elevados que pueden llegar a ser tóxicos.
- **Hierba de San Juan**. Es de uso generalizado para infinitud de problemas. Se vende en los supermercados y el caso es que su uso disminuye los niveles de ciclosporina. Como curiosidad, decir que se han descrito pacientes que perdieron un órgano trasplantado (la ciclosporina se utiliza para prevenir el rechazo de órganos) como consecuencia de esta asociación.
- La **equinácea** es una planta de venta en supermercados que se utiliza con mucha frecuencia en el tratamiento de diversos problemas, sobre todo el resfriado. El caso es que puede disminuir la eficacia de ciclosporina. Mejor no asociar.

- Uso de **estatinas** como **atorvastatina, simvastatina, lovastatina, pitavastatina** y **arroz rojo**. Son fármacos utilizados en el tratamiento de la hipercolesterolemia. El uso conjunto de estatinas, incluso de arroz rojo, con ciclosporina, incrementa mucho el riesgo de miopatía (inflamación muscular). Pravastatina y fluvastatina se afectan en menor medida y por eso se suele recomendar utilizar alguna de ellas en pacientes tratados con ciclosporina.
- **Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)**. Nos referimos a naproxeno, ibuprofeno, ketoprofeno, celecoxib y demás fármacos de uso tan habitual en el tratamiento de cefalea, dolor menstrual, dolor de muelas y dolores en general. Hacen que aumenten las concentraciones de ciclosporina y favorecen la aparición de efectos adversos como hipertensión arterial o insuficiencia renal.
- **Antagonistas del calcio** tipo dihidropiridina como **amlodipino, nicardipino, nifedipino** y otros. Se utilizan mucho en el tratamiento de la hipertensión arterial y también, en los enfermos con enfermedades autoinmunes, en el control del Raynaud. El problema es que pueden aumentar los niveles de tacrolimus.

En cuanto a la **forma de administración**, se puede tomar con o sin comida. Pero una vez elegida la forma de tomarla, no se debe de cambiar, ya que puede alterar el grado de absorción. Como el médico debe ajustar la dosis según los niveles alcanzados en sangre, es importante que siempre se tome de la misma manera.

Cuando se usa la solución oral se debe utilizar la jeringa dosificadora para la extracción, no se debe de enjuagar y se ha de limpiar el exterior con un pañuelo de papel seco.

Durante el **embarazo** lo ideal sería no tomar ninguna medicación; sólo se debe de usar cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto. No obstante, ciclosporina es uno de los **inmunosupresores más seguros** durante el embarazo y, por eso, se permite su uso durante el mismo.

Respecto a la **lactancia**, dado que es una molécula grande, de elevado peso molecular, y que se fija con fuerza a las proteínas de la sangre, la excreción del fármaco en el calostro y leche materna, es baja. Según recomendaciones del portal e-lactancia (<http://www.e-lactancia.org/>), y, siguiendo indicaciones de diversas sociedades médicas y consenso de expertos, se considera un **fármaco seguro** durante la lactancia con mínimo riesgo para la lactancia y el lactante.

Se deben **evitar** las **vacunas** con **virus vivos** atenuados.

Aunque puedan existir interacciones, **si necesitas** tomar **algún fármaco** de los descritos **que interaccionan con ciclosporina o tacrolimus**, consulta con **tu médico** que **sabrás aconsejarte y ajustar la dosis de ambos**.

22. Estoy recibiendo tratamiento con tacrólimus. ¿Cuáles son sus principales efectos adversos? ¿Puedo hacer algo para minimizarlos? ¿Hay algún cuidado especial que deba tener?

Tacrólimus es un **inmunosupresor** del grupo de los **anticalcineurínicos**. **Nombres comerciales:** Advagraf[®], Conferoport EFG[®], Envarsus[®] Modigraf[®], Prograf[®], Tacforius EFG[®], Tacni EFG[®], Adopt EFG[®], Cellmune[®], Protopic[®], Takrozem[®], Tacrolimus STADA EFG[®]. Actúa sobre linfocitos T y B. Habitualmente, se utiliza para evitar el rechazo de los órganos trasplantados en lo que ha desbancado a la ciclosporina, fundamentalmente por presentar efectos adversos con menos frecuencia.

Muchos de los **efectos adversos** graves que se recogen en el prospecto del fármaco, se observan más frecuentemente en pacientes trasplantados, en los que se utilizan dosis elevadas y asociado a otros fármacos. Eso no quiere decir que esté exento, ni mucho menos, de efectos adversos. En general son reversibles y desaparecen al disminuir la dosis o suspender el tratamiento. Entre ellos destacar:

- **Hipertensión arterial.**
- Prurito (**picor de la piel**).
- **Trastornos digestivos:** náuseas, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal.
- Alteraciones neurológicas y del comportamiento: **cefalea, temblor, insomnio, ansiedad o depresión.**
- Alteraciones visuales: **visión borrosa** (suele remitir al suspender tratamiento)
- Oído: acúfenos (**ruidos** en los **oídos**).
- **Toxicidad renal** asociada, sobre todo, a niveles altos del fármaco. Suele ser reversible cuando se desciende la dosis, pero puede provocar daño renal crónico, si se mantienen los niveles por encima de lo recomendado durante tiempo prolongado. Por eso se duda sobre su uso a muy largo plazo, pendiente de estudios que lo avalen.
- **Toxicidad hepática.**
- **Alteraciones hematológicas: anemia, leucopenia, plaquetopenia.**
- **Alteraciones metabólicas:** elevación del potasio, descenso de calcio, magnesio y fósforo. Elevación de lípidos en sangre. Diabetes.
- Mayor **riesgo** de **infecciones:** virus, bacterias, parásitos y hongos. Raramente puede desarrollarse una **leucoencefalopatía multifocal progresiva**, que se debe a la infección del sistema nervioso por un virus.
- En relación al uso de tacrólimus, se ha comunicado un aumento del **riesgo** de **cánceres**, especialmente linfoma y cáncer de piel, tras un uso prolongado. Parece

estar más en relación con el grado y duración de la inmunosupresión que con el uso específico de tacrólimus.

Para **minimizar** los **efectos adversos** se recomienda:

- En cuanto a las **infecciones**, se debe hacer una cumplimentación del **calendario vacunal**, si es posible, antes de iniciar el tratamiento.
- Precaución para conducir y manejo de maquinaria porque puede producir alteraciones visuales
- Se deben **medir** los **niveles** de tacrolimus en **sangre**, para ver si se consigue el rango deseado para que el tratamiento sea efectivo o si, por el contrario, estamos en un rango tóxico que puede ser la causa del efecto secundario indeseable.

En el apartado de interacciones, tenemos que destacar:

- **Zumo de pomelo.**
- **Metamizol (Nolotil®).** Es uno de los fármacos más utilizados para combatir todo tipo de dolores. Se debe evitar la asociación, porque aumenta el riesgo de que se produzca toxicidad sobre la médula ósea, que se traduce en pérdida de su función que no es otra que la formación de las células de la sangre (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas).
- **Alcohol.** Interacciona con la forma de liberación prolongada. Actúa incrementando la absorción del fármaco. El consejo sería: “si tomas tacrolimus no bebas”.
- **Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).** Nos referimos a **naproxeno, ibuprofeno, ketoprofeno, celecoxib** y demás fármacos de uso tan habitual en el tratamiento de cefalea, dolor menstrual, dolor de muelas y dolores en general. Hacen que aumenten las concentraciones de tacrolimus y favorecen la aparición de efectos adversos como hipertensión arterial o insuficiencia renal. Se deben evitar estos fármacos en pacientes tratados con tacrolimus.
- **Equinácea.** Es una planta de venta en supermercados que se utiliza con mucha frecuencia en el tratamiento de diversos problemas, sobre todo el resfriado. El caso es que puede disminuir la eficacia de tacrolimus. Mejor no asociar.
- **Hierba de San Juan.** Es de uso generalizado para infinidad de problemas. Se vende en los supermercados y el caso es que su uso disminuye los niveles de tacrolimus.
- **Bloqueadores de la angiotensina II (ARA II) e inhibidores de la angiotensina (IECAs)** como irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán, olmesartán, valsartán, captopril, acetensil, lisinopril, fosinopril, perindopril o ramipril. Son fármacos muy utilizados en el control de la tensión arterial. La asociación puede favorecer el

aumento del potasio (K+) en sangre. El médico lo controla mediante la correspondiente analítica.

- **Antagonistas del calcio** tipo dihidropiridina como **amlodipino**, **nicardipino**, **nifedipino** y otros. Se utilizan mucho en el tratamiento de la hipertensión arterial y también, en los enfermos con enfermedades autoinmunes, en el control del Raynaud. El problema es que pueden aumentar los niveles de tacrolimus y la solución es sencilla porque, como los niveles de tacrolimus se pueden medir, si hiciera falta, se ajusta la dosis.
- **Eritromicina (Pantomicina®)**. Es un antibiótico. Se utiliza fundamentalmente en alérgicos a penicilina. Aumenta los niveles de tacrolimus. Habrá que tenerlo en cuenta si se deciden utilizar de forma conjunta. En todo caso hay antibióticos alternativos.
- **Levofloxacin**. Es un antibiótico que ha sido de uso frecuente. Utilizados de forma conjunta, pueden aumentar los niveles de tacrolimus y producirse un trastorno cardíaco que lleve a la aparición de alteraciones del ritmo potencialmente graves.

En cuanto a la **forma de administración** de tacrolimus, hacer algunas recomendaciones:

- Debe tomarse separado de las comidas, 1 hora antes o 2 horas después de la ingesta.
- En caso de fórmulas de liberación inmediata, se recomienda dividir el total de la dosis en dos tomas, una por la mañana y otra por la noche, separadas 12 horas entre sí.
- En caso de fórmulas de liberación prolongada, se administrará el total de la dosis en una única toma.
- Las cápsulas deben de tomarse inmediatamente después de la apertura del blíster.
- Si no se pueden tragar las cápsulas el contenido se puede tomar sublingual, aunque la absorción no es del todo completa, abriendo la cápsula y depositando el contenido debajo de la lengua. El paciente debe evitar tragar durante 5-15 minutos y no tomar alimentos durante los 30 minutos siguientes.
- El contenido de los sobres se debe diluir en 15-30 ml de agua a temperatura ambiente y, tomar inmediatamente después de su preparación.

Durante el **embarazo** lo ideal sería no tomar ninguna medicación; sólo se debe de usar cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto. No obstante, es uno de los inmunodepresores más **seguros** durante el embarazo y, por eso, se permite su uso durante el mismo.

Respecto a la **lactancia**, dado su elevado peso molecular y su alta fijación a proteínas, la excreción del fármaco en el calostro y leche materna es baja. Según recomendaciones

del portal e-lactancia, y siguiendo indicaciones de diversas sociedades médicas y consenso de expertos, se considera un fármaco seguro durante la lactancia, con mínimo riesgo para la lactancia y el lactante.

Deben **evitarse** las **vacunas** con **virus vivos atenuados**.

Ciclosporina y **tacrólimus** son inhibidores de la calcineurina. Uno de sus principales problemas es la **gran cantidad de interacciones** que tienen. Una de sus ventajas es que se pueden administrar tanto en el **embarazo** como en la **lactancia**.

23. Estoy recibiendo tratamiento con rituximab. ¿Cuáles son sus principales efectos adversos? ¿Puedo hacer algo para minimizarlos? ¿Hay algún cuidado especial que deba tener?

El rituximab es un **fármaco** de los denominados **biológicos**. En concreto, se trata de un anticuerpo monoclonal artificial: una inmunoglobulina (tipo IgG) que bloquea un receptor de los linfocitos B, por lo que disminuyen su nivel en sangre y ayuda en este caso al tratamiento del lupus.

Su uso es **intravenoso** y, aunque entre las indicaciones de tratamiento no figura el LES, lo cierto es que en la práctica clínica se utiliza con frecuencia en el tratamiento de enfermos que no van bien con los tratamientos convencionales. Los **efectos adversos** son de dos tipos: **infusionales** y a **largo plazo**.

En el momento de la **infusión** pueden aparecer: fiebre, escalofríos, erupción cutánea, prurito, cefalea, alteraciones del ritmo cardíaco o reacciones alérgicas. Entre los efectos a **largo plazo** destacar:

- Riesgo de **infecciones**. Es de especial importancia la activación de una posible hepatitis B que esté silente. El desarrollo de una leucoencefalopatía multifocal progresiva es muy poco frecuente.

Para **minimizar** los **efectos adversos** relacionados con la infusión, normalmente se pauta premedicación y, si es preciso, se ajusta el ritmo de administración.

En cuanto los efectos a largo plazo, es fundamental detectar una posible infección por el virus de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento, así como **completar el calendario vacunal**. Si se fuera portador del virus de la hepatitis B y fuera necesario el tratamiento con rituximab, se añadiría un antiviral para impedir que el virus B se reactive.

No tiene efecto sobre órganos reproductores. Sin embargo, dado que traspasa la placenta, **no se recomienda** la administración a mujeres **embarazadas** y se recomienda mantener **anticoncepción** hasta 6 meses tras finalizar el tratamiento.

Los anticuerpos monoclonales tienen un tamaño muy grande, lo que hace que no pasen a la leche materna o lo hagan en cantidades mínimas. De esta forma, autores expertos consideran **seguro** o muy probablemente seguro el uso de anticuerpos monoclonales durante la **lactancia**. Según información del portal e-lactancia, rituximab se considera un fármaco **seguro** y compatible con la lactancia, con un mínimo riesgo para la lactancia y el lactante. En todo caso, si se considera necesario el uso de rituximab durante la **lactancia**, este será un tema que deba tratarse con el médico responsable de la enferma.

Respecto a las **vacunas**, como este fármaco reduce la formación de anticuerpos, lo ideal sería, terminar todas las vacunas por lo menos **2 semanas antes** de iniciar el tratamiento y no poner una vacuna antes de 6 meses de terminado. Esto mismo es aplicable a la vacuna frente al SARS-CoV-2, responsable de la pandemia COVID-19, donde el tratamiento con RTX se ha visto que reduce la eficacia de dicha vacuna, por lo que, hoy día, la mayoría de autores aconsejan, si se puede, según la gravedad de la enfermedad, esperar al menos 3-4 semanas para iniciar el tratamiento con RTX tras la administración de la vacuna del COVID-19. Pero, todo esto se valorará en función de cada caso.

Rituximab es un biológico que, aunque entre sus indicaciones no figuran ni el LES ni la nefritis lúpica, se utiliza con cierta frecuencia, especialmente en pacientes que no han respondido al tratamiento convencional.

No se recomienda su administración a embarazadas. Se considera **seguro** durante la **lactancia**.

24. Estoy recibiendo tratamiento con belimumab: ¿Cuáles son sus principales efectos adversos? ¿Puedo hacer algo para minimizarlos? ¿Hay algún cuidado especial que deba tener?

Belimumab es un anticuerpo **monoclonal** (fármaco **biológico**), que actúa contra una proteína (BLyS) que estimula la producción de linfocitos B, que son células de nuestro sistema inmune que, entre otras cosas, se encargan de la producción de anticuerpos. Los niveles de esta proteína se encuentran elevados en personas con lupus.

Belimumab es un fármaco bien tolerado en general, que se suele administrar junto a algún inmunosupresor clásico, especialmente micofenolato de mofetilo. Las **reacciones adversas más frecuentes** se presentan en relación con el momento de la **administración**:

nauseas, diarrea y fiebre. Los pacientes obesos son más propensos a tener efectos adversos digestivos.

También puede ocasionar, con menos frecuencia (1-10%): depresión, insomnio, migrañas, reacciones alérgicas (bajada de tensión, hinchazón de la boca, urticaria, picor, falta de aire), dolor en brazos y piernas, leucopenia (bajada de las células de defensa en la analítica), reacciones a la infusión (el mismo día de la administración). Se han comunicado casos (muy raros) de tendencias suicidas y de leucoencefalopatía multifocal progresiva (un cuadro neurológico muy grave que cursa con confusión, problemas para hablar, alteraciones del equilibrio, pérdida de fuerzas...).

El belimumab puede reducir el funcionamiento del sistema inmune, lo que hace que aumenten las posibilidades de contraer **infecciones**. Aunque se describe la posibilidad de desarrollar algunos tipos cáncer, lo cierto es que, en los registros obtenidos en la práctica clínica, no se ha observado un incremento de la tasa de cánceres en pacientes con lupus tratados con belimumab, frente a los pacientes no tratados con el fármaco.

Para **minimizar** los **efectos adversos** se recomienda:

- **Lavarse** las **manos** con frecuencia.
- **Evitar** el **contacto** con **personas** con **infecciones**, resfriados o gripe.
- Utilizar la **mascarilla** en espacios cerrados.
- Mantener actualizado el **calendario vacunal** antes del inicio del tratamiento.
- Comunicar a tu médico cualquier síntoma nuevo que observes tras el inicio del tratamiento.
- Realizar los controles de detección precoz del cáncer que te correspondan según tu edad y sexo (citología ginecológica, mamografía, sangre oculta en heces).

Respecto al **embarazo**, las mujeres en edad fértil deben emplear **anticonceptivos eficaces** durante el tratamiento y en los 4 meses posteriores. No obstante, los casos en los que las mujeres han seguido recibiendo el fármaco durante el embarazo, no se han acompañado de incremento de las malformaciones fetales ni complicaciones del embarazo. Por este motivo, la última guía de la ACR (Colegio Americano de Reumatología) permite la administración del fármaco previo a la concepción, aunque recomienda suspenderlo una vez que se produzca.

En cuanto a la **lactancia**, belimumab es una molécula muy grande, lo que impide que pase a la leche materna en la que habría una concentración ínfima respecto a la encontrada en sangre. No se han observado problemas en lactantes de madres tratadas con belimumab. Los expertos lo consideran un **fármaco seguro** y no aconsejan la suspensión de belimumab durante la lactancia, salvo que haya una alternativa mejor.

Belimumab es un biológico recientemente incorporado al arsenal terapéutico de la nefritis lúpica. Suele administrarse junto a un inmunosupresor clásico, fundamentalmente micofenolato de mofetilo.

No se recomienda su administración a embarazadas. Se considera **seguro** durante la **lactancia**.

25. He oído hablar de la voclosporina ¿Qué tipo de fármaco es?

La voclosporina es un fármaco nuevo. Su uso ya se ha aprobado por la EMA (Agencia Europea del Medicamento) y su disponibilidad se cree estará en España en 2023. Es un **inhibidor** de la **calcineurina**, **similar** a **ciclosporina** y **tacrólimus**, pero de última generación. Las ventajas que parece aportar con respecto a estos son, su potencia y **no** necesitar determinar sus niveles en sangre para ajustar la dosis porque su molécula es más estable en sangre. Por esto último, se postula que pueda tener **menos nefrotoxicidad**, pero aún no hay experiencia ni estudios comparativos al respecto.

En los ensayos clínicos AURA y AURORA, se ha evaluado su seguridad y eficacia en pacientes con nefritis lúpica, con muy buenos resultados: las pacientes fueron asignadas aleatoriamente al tratamiento con voclosporina o placebo durante 52 semanas, en combinación con micofenolato y una dosis baja de prednisona que se redujo rápidamente. La tasa de respuesta renal fue mayor entre las pacientes tratadas con voclosporina, en comparación con el placebo (41 versus 23%). Los eventos adversos graves, incluidas las infecciones, fueron comparables entre los grupos, y hubo más muertes entre los del grupo de placebo (5 versus 1 paciente). La hipertensión fue un efecto adverso más frecuente en el grupo de la voclosporina.

Se administra vía oral, dos veces al día. Está indicado, en combinación con micofenolato y prednisona, en el tratamiento de pacientes adultas con nefritis lúpica activa clase III, IV y V, incluidos los tipos mixtos. Se recomienda, sobretodo, en pacientes con gran pérdida de proteínas por la orina (proteinuria > 3g en 24h y Nefritis Lúpica clase V). En general, al igual que con el resto de anticalcineurínicos, se debe evitar la voclosporina en pacientes con una función renal ≤ 45 ml/min/1,73 m², a menos que el beneficio supere el riesgo, y en aquellos con insuficiencia hepática grave.

Voclosporina es un **inhibidor** de la **calcineurina**, **similar** a **ciclosporina** y **tacrólimus**. No precisa la determinación de niveles en sangre, por lo que se postula una posible menor toxicidad.

26. ¿Es importante cumplimentar bien el tratamiento indicado para mi nefritis lúpica?

No es importante, es **importantísimo**. Hay evidencia científica de que el **tratamiento precoz** se asocia con una **mejor respuesta** y que la **no cumplimentación correcta** del **tratamiento** se asocia a un **peor pronóstico** renal, con mayor riesgo de fracaso renal y necesidad de diálisis y trasplante. También sabemos que, el abandono precoz del tratamiento, se asocia con una mayor tasa de recidiva de la enfermedad e incluso de progresión de formas más leves a más graves de nefritis, y la transformación de lesiones activas, potencialmente reversibles en lesiones crónicas, cicatriciales e irreversibles a pesar del tratamiento.

Por tanto, es clave que los pacientes sean conscientes de la gravedad de esta complicación y la necesidad de cumplimentar el tratamiento de forma correcta. Se recomienda, ante cualquier duda, plantearla con su médico, pero nunca tomar decisiones unilateralmente sin consultar.

Si se **suspecha** que los fármacos que estamos tomando son responsables de algún **efecto adverso** debemos contactar con nuestro médico y no suspender la medicación por nuestra cuenta.

27. ¿Qué normas debo seguir, dietéticas, de actividad física, o de otro tipo, en el caso de que mi riñón funcione a medio rendimiento?

Como se puede imaginar, la idea, en pacientes con nefritis lúpica, es evitar cualquier circunstancia que pueda producir una sobrecarga al riñón y por eso se harán recomendaciones, tanto **dietéticas** como en cuanto al **ejercicio**.

Las **recomendaciones dietéticas** deben individualizarse, para **evitar sobrepeso** u **obesidad**, pero también según la función renal del paciente y la existencia de otros factores de riesgo en los que esté indicada alguna restricción específica.

Si la **enfermedad renal crónica** es **leve**, se recomienda una **dieta hiposódica** (baja en sal) en caso de hipertensión arterial y/o insuficiencia cardíaca. En **casos** más **avanzados**, hay que tomar **restricciones** sobre el **sodio**, el **fósforo**, el **potasio** y las **proteínas**; en estos casos, el servicio de nefrología dará unas directrices específicas.

Como decimos, en caso de que se haya alterado la función renal, lo más importante es la **restricción de sal** para ayudar a controlar la presión arterial.

La principal fuente de sal de la dieta no proviene del salero, sino de los alimentos envasados y procesados, así como de los que consumimos en restaurantes. Aunque inicialmente es difícil comer sin sal, en la mayoría de las personas el paladar se acostumbra a la restricción de sal en 10-14 días.

Se debe cocinar con poca sal, quitar el salero de la mesa, evitar alimentos ricos en sal (encurtidos, salazones, aperitivos salados, embutidos, precocinados, productos enlatados, salsa de soja, salsa barbacoa).

También, desechar el líquido de los productos enlatados por ser rico en sal y potasio.

Además, es recomendable **evitar** las dietas **hiperproteicas**. Se recomienda una **dieta más mediterránea**, reducir el consumo de carne, sobre todo carne procesada (salchichas, hamburguesas...). Tomar **cinco raciones de fruta o verdura al día** (por ración se entiende lo que cabe en un plato mediano), fibra (20-35 g al día), aunque teniendo cuidado con el consumo de potasio en el caso de padecer insuficiencia renal y **reducir** el consumo de **grasas saturadas**. Las **legumbres** son muy saludables.

Si tienes el **potasio elevado**, sería recomendable una dieta baja en potasio, la verdura congelada tiene menos potasio, evita los zumos (tienen mucho potasio y azúcar, es preferible tomar la pieza de fruta entera). Si por otras razones necesitas comer este tipo de alimentos, su nefróloga puede prescribirle un quelante del potasio, que une el potasio ingerido en la dieta y lo excreta por las heces, evitando que se absorba a la sangre por el tracto gastrointestinal, pregúntele.

Si tienes el **fósforo elevado**, puede ser recomendable restringir el fósforo de la dieta. Las fuentes de fósforo son todos los alimentos ricos en proteínas, también hay mucho fósforo en los precocinados, el café soluble, los refrescos de cola, las vísceras, los derivados lácteos y los alimentos integrales.

En general, es recomendable **reducir** el consumo de **azúcar**, refrescos, bollería industrial, helados industriales.

Mantener un **ejercicio** adecuado cada día se recomienda con frecuencia en el manejo de prácticamente todas las enfermedades. El caso de la nefritis lúpica no es una excepción y se recomienda hacer **ejercicio físico** diario. Se ha descrito que el ejercicio físico mejora la actividad del lupus y sus secuelas.

Para obtener beneficios para la salud se requieren **150-300 minutos** por **semana** de **actividad aeróbica moderada** (caminar a paso ligero) o **75-150 minutos** por **semana** de **actividad aeróbica intensa** (correr, trotar), además de ejercicios de fortalecimiento muscular dos veces por semana. Para mantener este beneficio, es muy importante hacer el ejercicio regularmente. Pero, cualquier actividad física es mejor que ninguna.

En el capítulo de los **fármacos**, hay que hacer algunas consideraciones que tu médico tendrá en cuenta:

- **Ajustar** las **dosis** de los fármacos al grado de deterioro de la función renal.
- **Evitar fármacos** que pueden producir aumento de los niveles de **potasio** en sangre, como algunos diuréticos.

- Evitar el uso de **antiinflamatorios** no esteroideos (AINES tipo ibuprofeno, naproxeno...), salvo que sea estrictamente necesario. Los **inhibidores** de los **COX2** tipo celecoxib o etoricoxib, con menos efectos indeseables a nivel gástrico, pueden provocar insuficiencia renal aguda y eventos cardiovasculares no deseables, por lo que se deben utilizar con precaución.
- Evitar el uso de contrastes intravenosos, salvo que sea estrictamente necesario.

Además, se deben seguir unas recomendaciones generales:

- **Reducir** el consumo de **alcohol**.
- Es muy importante **dejar** de **fumar**.

En los pacientes con nefritis lúpica se recomienda una **dieta baja en sodio** y tipo dieta mediterránea, con más pescado que carne, aceite de oliva y **cinco raciones de fruta o verdura al día**.

Es recomendable hacer ejercicio a diario. Para obtener beneficios para la salud se requieren **150-300 minutos por semana de actividad aeróbica moderada** (caminar a paso ligero) o **75-150 minutos por semana de actividad aeróbica intensa** (correr, trotar), además de ejercicios de fortalecimiento muscular dos veces por semana, pero esto ha de adaptarse a la capacidad cardiopulmonar de cada persona.

28. Si mi riñón deja de funcionar definitivamente, ¿puedo recibir un trasplante renal? ¿Qué otro tipo de sustituto está disponible?

Si el paciente termina desarrollando **insuficiencia renal crónica**, ya sea por ineficacia del tratamiento u otros motivos, y esta insuficiencia renal crónica avanza hasta que los riñones, juntos, funcionen por debajo de un filtrado glomerular del 10-15%, finalmente precisará tratamiento renal sustitutivo. Esta circunstancia se da en el 10-30% de los casos de nefritis lúpica a los 10-20 años del inicio de la enfermedad renal. El trasplante renal es un tipo de tratamiento renal sustitutivo al que son candidatos los enfermos que alcanzan esta situación.

Es decir, el **lupus no es un impedimento** para someterse a **trasplante**. No obstante, no todas las personas que necesitan trasplantarse pueden hacerlo. Primero hay que hacer un estudio muy completo para evaluarlo. En general, no podrás recibir un trasplante si:

- Tienes una **enfermedad cardíaca grave** u otra enfermedad crónica grave (pulmonar, neurológica...).

- Tienes cáncer o has tenido **cáncer** recientemente.
- Padeces obesidad muy severa.
- **No quieres** o **no puedes** tomar los **medicamentos** después de la cirugía.
- Consumes demasiado **alcohol** o **drogas**.
- Si tienes el lupus activo. Es conveniente y así está estipulado, que el LES debe estar inactivo al menos 6 meses antes de la inclusión en lista de espera para trasplante.

Los **resultados** del **trasplante renal** en los pacientes con lupus son **superponibles** a los **trasplantados** por **otras causas**.

Si por las causas que fueran, la nefritis lúpica provoca una **insuficiencia renal crónica avanzada**, con un filtrado glomerular en el 10-15% del normal, el paciente puede ser candidato a trasplante renal.

Mientras tanto, y hasta disponer del trasplante, el paciente va a necesitar de **tratamiento sustitutivo** con **diálisis** que, dependiendo de las características de cada paciente, podrá hacerse mediante **hemodiálisis** o **diálisis peritoneal**.

29. Tengo una nefritis lúpica, ¿qué cantidad de agua debo beber?

Bebe agua como para **no sentir sed**, pero **no te obligues a beber grandes cantidades de agua** en poco tiempo, ni bebas agua hasta sentirte incómodo. Fíjate en el color de la orina, debe ser amarillo claro, si es amarillo más intenso puede ser que necesites beber más agua. Pero cuidado con la interpretación del color de la orina, consulta con tu médico.

En general se recomienda beber 8 vasos de agua al día, puedes necesitar más cantidad si haces ejercicio físico, si hace mucho calor y humedad, si tienes fiebre, vómitos, diarrea (podrías necesitar soluciones de rehidratación oral), infección de orina, piedras en el riñón, si estás embarazada o amamantando.

Por el sudor se puede perder gran cantidad de agua y sales que hay que reponer. **En caso** de tener **retención de líquidos** por insuficiencia renal aguda, por tener pérdida de proteínas por la orina o por enfermedad cardíaca, puede que tu médico te recomiende **restringir** los **líquidos de forma transitoria**. En ese caso es importante que sigas sus consejos.

Beber medio litro de agua más de lo que se orina cada día, para compensar las pérdidas por sudor y transpiración, puede ser una buena norma.

Si tienes una nefritis lúpica, tu médico te orientará sobre la cantidad de agua que debes beber. Como norma: bebe agua como para **no sentir sed**, pero **no te obligues a beber grandes cantidades de agua** en poco tiempo, ni bebas agua hasta sentirte incómodo.

30. Tengo una nefritis lúpica, ¿debo tomar suplementos de calcio?

Esta pregunta, que, por otra parte, es importante, tiene **varias respuestas**, **dependiendo** de la fase del tratamiento en la que estemos (con o sin corticoides), de la presencia o no de insuficiencia renal o de si el paciente está diagnosticado o no de osteoporosis.

El calcio es fundamental en el mantenimiento de la **estructura ósea** (evitar el desarrollo de **osteoporosis**), pero también, en caso de que se desarrolle una insuficiencia renal, como **quelante del fósforo**.

En pacientes **sin insuficiencia renal** y en **tratamiento con corticoides**, hay que considerar que los corticoides (prednisona), producen un balance negativo de calcio al disminuir su absorción intestinal y aumentar su eliminación renal. Por tanto, tomar suplementos de calcio puede atenuar la pérdida ósea en pacientes que toman corticoides, por lo que se recomienda que toda persona que tome corticoides (a cualquier dosis), durante más de 3 meses, mantenga una ingesta diaria de **calcio de 1.000 a 1.200 mg** y de Vitamina D de 600-800 unidades internacionales. En la tabla 2 se adjunta la cantidad de calcio de algunos de los alimentos más habituales para poder calcular cuánto calcio tomamos. Si con la **dieta** el calcio recibido no es suficiente, se deberá complementar con los correspondientes **suplementos**.

En los pacientes **con insuficiencia renal**, la cosa se complica, porque el calcio se utiliza como quelante del fósforo (para evitar que aumente el fósforo en la sangre). Los riñones se encargan de eliminar el fósforo que sobra, por lo que las personas que han perdido función renal pueden tener el fósforo elevado en sangre (hiperfosforemia). El **calcio**, como **quelante del fósforo**, actúa en el tubo digestivo; se une al fósforo que tienen los alimentos formando un compuesto que no es absorbible por el intestino y se elimina por las heces.

Si utilizamos el calcio como quelante del fósforo, es importante que se tome justo al terminar las comidas (para que el calcio pueda unirse al fósforo de la dieta y no se absorba). Cuando se tome para evitar el desarrollo de osteoporosis, dependerá del tipo de preparado que sea: el citrato de calcio se puede tomar con o sin alimentos, el carbonato de calcio (carbocal®, ideos®, mastical®...) debe tomarse con los alimentos, porque el ácido estomacal, producido al comer, ayuda al cuerpo a su absorción. En todo caso, al tomar suplementos

es mejor repartirlo en más de una dosis y nuestro médico nos explicará la forma correcta de hacerlo.

ALIMENTO	CONTENIDO EN CALCIO (miligramos) POR 100 GRAMOS DE ALIMENTO	ALIMENTO	CONTENIDO EN CALCIO (miligramos) POR 100 GRAMOS DE ALIMENTO
LÁCTEOS		CEREALES	
- Leche de vaca entera	120	- Pan de trigo	20
- Leche de vaca desnatada	130	- Harina de trigo	15
- Queso blando	350-550	- Arroz en paella	3
- Queso curado	800-1200	PASTA	
- Yogur	145	- Macarrones, etc.	20
- Yogur rico en calcio	400-500		
LEGUMBRES		FRUTOS SECOS	
- Garbanzos cocidos	110	- Almendra y avellana	240
- Judías	100	- Higos	120
- Lenteja	80	- Pasas y cacahuete	70
		- Pistacho	130
VERDURAS Y TUBÉRCULOS		PESCADOS Y MARISCOS	
- Alcachofas cocidas	45	- Calamar	40
- Patata frita	15	- Merluza	30
- Lechuga	30	- Lenguado	30
- Tomate	10	- Besugo	30
- Tomate frito	35	- Salmón	30
		- Mejillón	80
FRUTA		- Sardina conserva (con espinas)	350
- Cereza	15	- Anchoas	250
- Naranja	35	- Almejas y berberechos	130
- Fresón	30	- Gambas y langostinos	220
- Pera	10		
- Melón	10	HUEVOS	
CARNES		- Fritos	50
- Bovino, porcino y vacuno	10	- Tortilla	50
- Aves y caza	20		

Tabla 2. Composición en calcio por cada 100 gramos de algunos alimentos de consumo frecuente

31. ¿Puedo recibir vacunas como la población general si tengo nefritis lúpica? ¿Qué problemas pueden suponer las vacunas para mi nefritis lúpica?

Los pacientes con nefritis lúpica, pueden y **deben vacunarse igual** o más que la **población general**, ya que tienen más riesgo de infección por el propio lupus y la inmunosupresión terapéutica. Sí que existe una excepción: la precaución de evitar las vacunas con virus vivos atenuados (sarampión, paperas, rubeola, varicela, rotavirus, fiebre amarilla), mientras se esté recibiendo cualquier tipo de tratamiento inmunosupresor (entre los que se incluyen corticoides, a dosis mayores de 20 mg/día de prednisona o equivalente).

Por otro lado, a los pacientes con nefritis lúpica se les recomienda recibir la **vacuna antineumocócica** conjugada heptavalente y la polisacárida 23-valente, así como la vacunación **antigripal** anual. Dichas vacunas también deberían ser administradas a los convivientes de estos pacientes. También se les aconseja la **vacuna** conjugada **antimeningocócica** (MenACWY) y **antimeningocócica** del serogrupo B (MenB), vacuna frente a virus de la **hepatitis B** y cualquier otra recomendada por las autoridades sanitarias para la población general (por ejemplo frente a **SARS-CoV2**).

De forma individualizada, se podrá valorar la necesidad de recibir la vacuna recombinante frente a **herpes zóster** y también la del papilomavirus.

Los pacientes con nefritis lúpica pueden y **deben vacunarse igual** o más que la **población general**, ya que tienen más riesgo de infección por el propio lupus y la inmunosupresión terapéutica. Existe una excepción: la precaución de **evitar las vacunas con virus vivos atenuados** (sarampión, paperas, rubeola, varicela, rotavirus, fiebre amarilla) **mientras se esté recibiendo** cualquier tipo de **tratamiento inmunosupresor** (entre los que se incluyen corticoides, a dosis mayores de 20 mg/día de prednisona o equivalente).

32. ¿Tienen algún papel la medicina tradicional, alternativa o complementaria en el manejo de la nefritis lúpica?

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la **medicina tradicional** como la suma total de los conocimientos, capacidades y prácticas basados en las teorías, creencias y experiencias propias de diferentes culturas, bien sean explicables o no, utilizadas para mantener la salud y prevenir, diagnosticar, mejorar o tratar enfermedades físicas y mentales. Los términos **medicina complementaria** o **medicina alternativa**, se refieren a un amplio conjunto de prácticas de atención de salud, que no forman parte de la tradición, ni de la medicina convencional de un país dado, ni están totalmente integradas en el sistema

de salud predominante. En algunos países, esos términos se utilizan indistintamente para referirse a la medicina tradicional. Estas prácticas incluyen, por ejemplo, la acupuntura, pulseras de cobre, el uso de cannabis y derivados, ciertas dietas y terapias nutricionales, homeopatía, terapias con láser, sanguijuelas, masajes, venenos, aceites botánicos, ejercicios, terapias mente-cuerpo, balneoterapia, etc.

Ante el auge y creciente interés en estas prácticas, la OMS realizó un análisis general de la situación actual de la medicina alternativa/complementaria en todo el mundo y colaboró con expertos en la elaboración del documento “Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014-2023” (ISBN 978 92 4 350609 8). El objetivo principal era la integración de estas técnicas en la medicina convencional, garantizando la seguridad y eficacia de las mismas, pues no todas estas prácticas han demostrado ser eficaces y/o seguras.

Respecto a la nefritis lúpica en concreto, cabe destacar el estudio realizado con suplementación de la dieta con **cúrcuma**, resultando beneficiosa en asociación con el tratamiento estándar (ciclofosfamida intravenosa), pues tanto la proteinuria como la hematuria mejoraron. Sin embargo, no podemos olvidar que es un único ensayo en el que participaron pocos pacientes, por lo que no es suficiente para garantizar su eficacia y seguridad. Otros estudios en pacientes con nefritis lúpica, han empleado el **aceite de pescado**, asociado siempre a terapia estándar. Los resultados han sido variables, desde obtener una mejor respuesta al tratamiento y conseguir mejor tasa de remisión, hasta no aportar beneficio alguno.

Por tanto, las **recomendaciones**, tanto de la **OMS** como del **ACR**, se pueden resumir en que hay que ser precavidos con estas técnicas, empleando exclusivamente las que han demostrado ser seguras. Si decide por su cuenta emplear alguna de ellas, es conveniente que mantenga informado a su médico responsable y, por supuesto, tener en cuenta que en todo caso serían un complemento a la medicina convencional y no sustitución de ésta.

33. ¿Hay algún medicamento que deba evitar en caso de padecer nefritis lúpica?

Como todos los pacientes con enfermedad renal, sea del tipo que sea, se deberán **evitar los fármacos con toxicidad renal** (nefrotóxicos).

La lista de estos fármacos es larga, pero entre los más comunes están los **AINEs** (antiinflamatorios no esteroideos, tipo ibuprofeno, naproxeno, dexketoprofeno..., pero también los inhibidores de COX-2 (etoricoxib, parecoxib...), que con frecuencia tenemos en casa y tomamos sin indicación médica.

Lo más sensato es no automedicarse y que, en caso de iniciar un tratamiento nuevo, consultemos con el médico, que valorará siempre el riesgo/beneficio de su administración, posibles alternativas, ajuste de dosis, etc.

Los pacientes con nefritis lúpica deben **evitar** los **fármacos nefrotóxicos**. Entre ellos cabe destacar los **antiinflamatorios** no **esteroideos** (AINEs).

34. ¿Existe algún estudio o tratamiento sobre regeneración renal con células madre?

Actualmente, no hay ningún tratamiento aprobado para la enfermedad renal que utilice células madre, pero es una esperanza de futuro. Los riñones bioartificiales y la regeneración del riñón dañado son retos que probablemente se conseguirán a largo plazo.

35. ¿Qué es la terapia CART-T? ¿Puede tener alguna utilidad en la nefritis lúpica?

La **terapia CAR-T** es una terapia **compleja** y **novedosa** que se viene utilizando en el **tratamiento** de algunos cánceres hematológicos, fundamentalmente unos subtipos especiales de **leucemias** y de **linfomas**, en los últimos años. Recientemente se ha convertido en noticia de máxima actualidad, a raíz de una publicación médica en la que se comunicaron los **prometedores resultados** obtenidos en 5 **pacientes** con **formas graves** y refractarias de **LES** (todos ellos con **nefritis**) que **respondieron** muy **favorablemente** a este tratamiento.

La base del tratamiento es la **modificación genética** de los **linfocitos T**. En condiciones normales, el sistema inmunitario mantiene un registro de todas las sustancias que se encuentran en el cuerpo. Cualquier sustancia nueva, que el sistema inmunitario no reconozca como propia, provoca una alarma y el consiguiente ataque para neutralizarla. El reconocimiento de esas sustancias extrañas, denominadas **antígenos**, lo hacen fundamentalmente los linfocitos T (un subtipo de leucocitos). En el LES, como ya se comentó previamente, otros leucocitos, los linfocitos B, debido a la disfunción inmune propia de la enfermedad, producen una gran cantidad de anticuerpos dirigidos contra antígenos propios (**autoanticuerpos**). Pues bien, la base de la terapia CART-T es hacer que los linfocitos-T destruyan esos linfocitos B anómalos y para eso hay que hacer que los linfocitos-T dejen de reconocerlos como propios. Para conseguirlo se obtienen los linfocitos T de la sangre del paciente y se alteran en el laboratorio añadiéndoles un gen con un receptor (llamado receptor quimérico de antígenos o CAR) que va a hacer que los linfocitos T reconozcan una sustancia que está únicamente en la superficie de los linfocitos B (CD-19) que queremos destruir. Una vez **modificados** los **linfocitos-T** se vuelven a infundir al paciente en el que reconocerán y **destruirán** a los **linfocitos B productores** de **autoanticuerpos**.

Esta terapia no está exenta de **efectos adversos**. Uno de los más temidos es el **síndrome** de **liberación** de **citoquinas**, muy parecido al que producía la COVID-19 grave en sus comienzos. Además, se pueden producir diferentes formas de reacciones alérgicas, recuento bajo de células sanguíneas, inmunodeficiencia con propensión a las infecciones y dolor de cabeza, entre otros.

De cualquier forma, y a pesar de los esperanzadores casos comunicados, todos ellos con afectación renal, son necesarios más estudios para conocer el verdadero lugar de esta terapia en el caso del LES.

La **terapia CART-T**, una forma novedosa de tratamiento de cánceres hematológicos puede ser efectiva en el tratamiento de pacientes con **formas graves** de LES. Pendientes de estudios definitivos, los **resultados** comunicados hasta la fecha son **esperanzadores**

36. ¿Qué es el trasplante? ¿Cómo puede afectar a mi calidad de vida y supervivencia?

El **trasplante renal** (TR) es otro tipo de **tratamiento renal sustitutivo**, en el que se **reconstituyen** todas las **funciones** características del **riñón**, mediante la implantación de un riñón sano (injerto) a una persona con insuficiencia renal crónica (receptor). El riñón sano procede de un donante, que puede ser una persona viva, habitualmente un familiar, o una persona que acaba de fallecer bajo determinadas condiciones que hacen posible la donación.

Los riñones de la paciente con nefritis lúpica no se extraen, ya que no dan problemas, salvo que no funcionan, por lo que quedan donde están, en la parte posterior del abdomen, sólo que muy

reducidos de tamaño, porque se atrofian al no funcionar durante mucho tiempo. El injerto renal no se implanta donde están los riñones propios, sino en la fosa iliaca (Fig. 3), donde es más fácil coser la vena y arteria renales a las iliacas, y el uréter a la vejiga, estando más accesible para cualquier intervención que se precise.

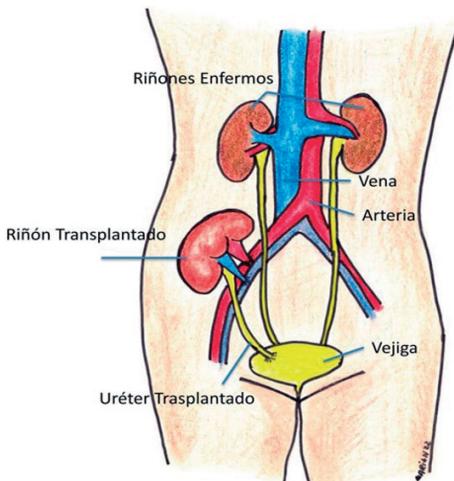


Figura 3. Esquema del trasplante renal.
Autoría: M^a del Mar Castilla Castellanos.

A no ser que el donante sea un hermano gemelo, con el que la paciente comparta el 100% del material genético, el organismo de la receptora tiende a rechazarlo, por no presentar el mismo código genético que el resto de sus células. Para **evitar** ese **rechazo**, al menos desde el minuto cero del trasplante, la receptora debe tomar **medicación inmunosupresora**, muy similar a la indicada para el tratamiento de la nefritis lúpica, pero a dosis habitualmente más elevadas y no durante un tiempo limitado, sino mientras el injerto renal siga funcionando. De hecho, algunos tratamientos utilizados para la nefritis lúpica, como el micofenolato o los anticalcineurínicos proceden del mundo del trasplante.

La **supervivencia** de los pacientes trasplantados con LES es **similar** a la de los trasplantados **renales** por **otra causa** que no sea una nefritis lúpica, siendo a los 5 y 10 años del 92 % y 66 %, respectivamente.

La **calidad de vida** de una **paciente trasplantada** renal es **notablemente mejor** que si está en diálisis, pero peor que la de una persona sin enfermedad renal. Esto es, fundamentalmente, por la medicación inmunosupresora y porque, aunque se recuperen las funciones renales propias, no siempre se recuperan totalmente y puede quedar algún grado de insuficiencia y, además, quedan también las secuelas de haber presentado insuficiencia renal durante años, sobre todo en relación con el deterioro vascular. Por todo esto, las personas trasplantadas han de tener un cuidado y seguimiento exquisito para prevenir o detectar precozmente las complicaciones farmacológicas (fundamentalmente infecciones o neoplasias), además de las propias de la insuficiencia renal previa y/o actual, como son las complicaciones cardiovasculares. El cumplimiento terapéutico ha de ser estricto, no solo de la medicación inmunosupresora sino de antihipertensivos, protectores óseos, anemia, etc.

El **trasplante renal (TR)** es un tipo de **tratamiento renal sustitutivo**, en el que se **reconstituyen** todas las **funciones** características del **riñón**, mediante la implantación de un riñón sano (injerto) a una persona con insuficiencia renal crónica (receptor). El riñón sano procede de un donante, que puede ser una persona viva, habitualmente un familiar, o una persona que acaba de fallecer bajo determinadas condiciones que hacen posible la donación. Los pacientes trasplantados **mejoran** su **calidad de vida** frente a los pacientes dializados.

La **supervivencia renal** de los pacientes trasplantados con LES es **similar** a la de los trasplantados **renales** por **otra causa** que no sea una nefritis lúpica, siendo a los 5 y 10 años del 92 % y 66 % respectivamente

37. Si se ha llegado a un trasplante renal, ¿se puede volver a producir nefritis lúpica en ese riñón trasplantado?

La **supervivencia del trasplante renal** en los pacientes con LES es similar a otros grupos, es decir, a trasplantados renales por otra causa que no sea una nefritis lúpica, siendo a los 5 y 10 años de 92 % y 66 % respectivamente.

La **recidiva** de una nefritis lúpica en una paciente trasplantada renal es **poco frecuente**. Puede suceder entre un 2% y un 19% según distintas series. El tratamiento básicamente es el mismo que se da en los riñones propios y que se ha descrito en preguntas anteriores. El trasplante previo, si va a condicionar el tratamiento a recibir tras la recidiva. Por ejemplo, si la paciente ya está en tratamiento con micofenolato y tacrolimus para el propio trasplante, se utilizará un tratamiento de inducción diferente para el brote de nefritis lúpica.

38. ¿Qué se entiende por comorbilidades cuando hablamos de nefritis lúpica?

En el caso de la **nefritis lúpica**, las más frecuentes, pero no las únicas, son la **enfermedad cardiovascular**, las **infecciones**, la **osteoporosis** y la **depresión**. Estas comorbilidades **pueden deberse** a la **propia enfermedad** o a los **tratamientos** utilizados para controlarla.

Es importante conocerlas, así como los riesgos de tenerlas, para poder implementar las medidas adecuadas de prevención.

Lógicamente, las **comorbilidades progresarán** si la **función renal** se **deteriora** y el riñón no puede cumplir adecuadamente con sus distintas funciones.

Pero lo más importante, en el caso de la nefritis lúpica, es la **afectación cardiovascular**, provocada por la propia nefritis, independientemente de que se desarrolle o no insuficiencia renal, y por los fármacos usados para tratarla. Hablamos de hipertensión arterial, considerada factor de riesgo, pero también una enfermedad estructurada propia, dislipemia, diabetes, obesidad...

La **hipertensión arterial**, en pacientes con **nefritis lúpica**, es más **frecuente** y **grave** que la que presenta la población general.

39. ¿Cómo se deben manejar las comorbilidades en la nefritis lúpica?

El **manejo** (prevención y tratamiento) de las **comorbilidades** asociadas a la nefritis lúpica se ha convertido en algo **fundamental**, y casi tan importante como lo es el manejo de la nefritis en sí.

El **riesgo cardiovascular** se previene con las siguientes medidas:

- Hacer **ejercicio**.
- Llevar una **dieta** sana como la **mediterránea**.
- Controlar el **peso**.
- **No fumar**.
- Considerar, cuando sea necesario, **medicación** para la **hipertensión**, la **dislipemia** o una **diabetes** asociada.
- **Evitar** los **AINEs** (antiinflamatorios no esteroideos), incluyendo los inhibidores de la COX2. Si son indispensables, emplear la mínima dosis, el menor tiempo posible.
- **Evitar dosis elevadas** de **corticoides durante mucho tiempo**.

Las comorbilidades más frecuentes, en el caso de la **nefritis lúpica** son, la **enfermedad cardiovascular**, las **infecciones**, la **osteoporosis** y la **depresión**. Estas comorbilidades **pueden deberse a la propia enfermedad** o a los **tratamientos** utilizados para controlarla.

Para mantener los **huesos sanos**, evitando osteopenia y osteoporosis, se recomienda:

- Hacer **ejercicio** adecuado.
- Mantener una dieta con **calcio** suficiente.
- Mantener **niveles** adecuados de **vitamina D**.
- Evitar fumar y el consumo de alcohol y excesivo de café.
- Evitar dosis elevadas de corticoides.
- Prevenir caídas.
- Utilizar medidas farmacológicas cuando sea preciso.

Prevenir las **infecciones**:

- **Vacunación** contra las infecciones frecuentes: gripe, neumococo, COVID-19, papilomavirus...
- Valorar las posibles infecciones previas mediante las pruebas apropiadas: tuberculosis, hepatitis B y C, citomegalovirus..., y tomar las medidas adecuadas según los resultados.
 - **Tratamiento precoz** de las infecciones (orina, vía respiratoria...).
 - Utilizar la menor dosis posible de corticoides

Prevención del **cáncer**:

- **No fumar.**
- Llevar una dieta sana tipo **dieta mediterránea.**
- Hacer **ejercicio.**
- Seguir las recomendaciones de prevención del cáncer.

El **manejo** (prevención y tratamiento) de las **comorbilidades** asociadas a la nefritis lúpica se ha convertido en algo **fundamental** y casi tan importante como lo es el manejo de la nefritis en sí.

Controlar el **dolor** y la **depresión**:

- El control del **dolor** puede necesitar de fármacos nefrotóxicos, como los **AINEs**. Es importante saberlo y tomarlos solo cuando sea imprescindible y durante el menor tiempo posible.
- El **ejercicio** es bueno para el control del dolor.
- La **terapia cognitivo conductual** es beneficiosa, aunque de difícil acceso.
- En ocasiones, será preciso un **tratamiento antidepressivo** que se recomienda sea controlado por un profesional.

Prevención de los efectos adversos de los **tratamientos**:

Es importante que los **enfermos** se **impliquen** y se **informen** sobre los **tratamientos** que estén tomando:

- Para qué los toman.
- Cuándo y cómo hay que tomarlos.
- Qué posibles efectos adversos tienen.
- Qué síntomas relacionados con los efectos adversos debe vigilar.
- Qué debe hacer si observa un posible efecto adverso.
- Qué posibles **interacciones** tienen los fármacos que toman con otros medicamentos (especialmente los que se toman sin necesidad de prescripción médica), alimentos y productos de herbolario.

En caso de que la nefritis cause una **enfermedad renal crónica**, las medidas a tomar serán muy similares a las que se adoptan en la enfermedad renal crónica de cualquier otra causa, individualizando cada caso. Por lo general, se optimizarán las medidas

higiénico-dietéticas al máximo (consejos nutricionales y de estilo de vida) y se suplementarán con tratamiento farmacológico, cuando sea necesario. Por ejemplo, para la hipertensión arterial, se utilizarán fármacos antihipertensivos habituales, como los diuréticos, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, IECA, etc.; la acidosis metabólica se tratará con bicarbonato sódico; la hiperuricemia, con alopurinol o febuxostat, etc.

Hay que recalcar, una vez más, que la elección del fármaco y la dosis del mismo deberá determinarla el médico, pues se debe individualizar en cada caso en base a múltiples factores (grado de enfermedad renal, enfermedades asociadas, otros tratamientos recibidos, etc.).

40. ¿La hipertensión arterial en pacientes con nefritis lúpica tiene características diferenciales? ¿Cómo se trata la hipertensión arterial en pacientes con nefritis lúpica?

La **hipertensión arterial** en pacientes con **nefritis lúpica**, es más **frecuente** y **grave** que la que presenta la población general, por el hecho de tener un LES y una alteración en el tejido renal.

La intensidad de su gravedad es paralela a la intensidad del daño renal. Con frecuencia, es de difícil control y se van a necesitar varios fármacos, en ocasiones a dosis elevadas, para su control. Además de los fármacos, habrá que tomar otras medidas, como son restringir la ingesta de sal y evitar añadir más factores de riesgo vascular, como la dislipemia u obesidad.

Los **fármacos antihipertensivos** de elección, en caso de nefritis lúpica, son los **antagonistas** del **receptor** de la **angiotensina** (ARA 2) o **inhibidores** de la **angiotensina** 2 (IECA), porque además de bajar la presión, actúan en el filtro glomerular, descendiendo la presión ejercida en dicho filtro y, por consiguiente, la proteinuria. De segunda elección son los **calcioantagonistas**. En ocasiones, es necesaria la adición de un diurético o un bloqueante beta del corazón si la frecuencia cardiaca está muy elevada.

El arte de la combinación de fármacos es menester de su médico, según sus condiciones. La responsabilidad de tomarse la medicación le corresponde a usted, aconsejando siempre que, si cree que un medicamento le sienta mal, lo comunique a su médico, pero nunca lo suspenda por su cuenta.

Además de los fármacos, habrá que tomar **otras medidas**, como son **controlar el estrés**, tener un **sueño adecuado**, **restringir** la ingesta de **sal** y **evitar** añadir más **factores** de **riesgo vascular**, como la **dislipemia**, **obesidad** y **tabaquismo**.

Es importante saber que los AINEs y los corticoides pueden provocar hipertensión arterial o hacer más difícil su control, por lo que, en la medida de lo posible, habría que **evitar** los **AINEs** y tener cuidado si aumentamos la dosis de corticoides, porque puede pasar que sea necesario aumentar también la dosis de fármacos para el control de la presión arterial.

El control de la cifra de presión arterial debe realizarlo usted en su domicilio, midiendo su tensión con un esfigmomanómetro de brazo (preferible al de muñeca), al menos 2-3 veces por semana, antes de la ingesta de la medicación. Esto se llama **Automedida** de la **Presión Arterial (AMPA)** y es de suma importancia tener la presión controlada en las cifras que le indique su médico, habitualmente entre 120-130/70-80, pero pregunte siempre cuál es la presión arterial “diana” que debe tener usted. En meses de calor (verano), puede necesitar descender la dosis de la medicación antihipertensiva y posteriormente, en otoño, volver a aumentarla. Pero, siempre, monitorizando las cifras de su tensión y llevando la cartilla, tanto al médico de atención primaria, como a su especialista en nefritis lúpica. Las personas que tienen su presión arterial controlada en las cifras diana, tienen significativamente menos eventos cardiovasculares (infartos, ictus, demencia, insuficiencia renal, disfunción eréctil...).

En ocasiones, puede ser que su médico le pida un **MAPA (Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial)**. Se trata de un esfigmomanómetro similar al que mide la presión arterial, pero lo lleva durante todo el día y la noche, para averiguar cuando la tiene más elevada y ajustar así los horarios de la medicación más adecuados.

41. ¿Qué relación tiene la nefritis lúpica con el riesgo cardiovascular?

Como hemos mencionado, el riñón controla la presión arterial y el balance hídrico, entre otras funciones. Si se afecta la estructura o funcionalidad de los riñones, suele aparecer hipertensión arterial que, a través de daño en el miocardio (músculo cardíaco) y en la vasculatura cardíaca y cerebral, es el principal factor de riesgo de muerte evitable en el mundo desarrollado.

Si se desarrollara insuficiencia renal crónica, ésta se potencia por una arterioesclerosis acelerada, provocada, entre otros factores, por la alteración del metabolismo del fósforo y la presencia de proteinuria.

Tan importante es la afectación renal en el control del riesgo vascular, que el sólo hecho de presentar proteinuria supone un aumento del riesgo vascular y mortalidad, por lo que la **proteinuria** se considera como un **factor de riesgo vascular** en las escalas usadas para pacientes hipertensos, junto a la diabetes, obesidad, dislipemia y tabaquismo. Controlar la proteinuria es fundamental, ya sea por la nefritis lúpica, por la hipertensión o por las

cicatrices renales consecuencias de las lesiones previas (la llamamos proteinuria residual en este caso y es producida por una glomeruloesclerosis). La hipertensión arterial provoca proteinuria porque somete al filtro renal a una presión muy elevada y lo rompe (imaginemos una manguera a presión enfocada en una membrana o gasa: terminaría rompiéndola).

La **hipertensión arterial** en pacientes con nefritis lúpica es más **frecuente y grave** que la que presenta la población general por el hecho de tener un LES y una alteración en el tejido renal.

Afortunadamente, existe medicación para controlar la proteinuria ocasionada por la hipertensión o cicatrices. Incluso en ausencia de hipertensión, se pueden dar fármacos considerados antihipertensivos (ARA 2, IECA, arriba explicados), pero a mucha menor dosis que la recibida para bajar las cifras de presión arterial. Esas dosis pequeñas pueden ser suficientes para proteger la membrana de filtración del glomérulo. Por otra parte, recientemente, se están usando fármacos diseñados para el control de la diabetes como nefroprotectores o antiproteinúricos, porque se ha visto que también protegen la membrana de filtración glomerular, disminuyendo así la proteinuria. Se llaman inhibidores del canal tubular SGLT-2, que está localizado en el túbulo renal (iSGLT-2). Se necesita información sobre la eficacia de este fármaco en la nefritis lúpica, como protector de función renal y cardiaca.

Concluimos que, a menor proteinuria, menor daño renal y menor riesgo cardiovascular. Hemos de aprovechar las medidas higiénico-dietéticas y farmacológicas de las que disponemos, tan importantes unas como otras, para combatirla.

II. REPERCUSIONES DE LA NEFRITIS LÚPICA

42. ¿Se afecta la salud física en pacientes con nefritis lúpica?

La **calidad de vida relacionada con la salud** se ve **afectada** en los pacientes con **enfermedades inflamatorias inmunomediadas**. En el lupus eritematoso sistémico y la nefritis lúpica, hay discrepancia entre los estudios, pero, en general, se encuentra una puntuación peor en los diferentes aspectos relacionados con la calidad de vida relacionada con la salud, con respecto a la población sana. Esto sería así, tanto en la percepción global de salud, como en el desenvolvimiento físico, funcionamiento o rol social y las limitaciones por problemas emocionales. En general, tener una **enfermedad activa**, se acompaña de una **peor calidad de vida**.

De la misma manera, cuanto más se deteriora la función renal, más disminuye la calidad de vida. En el caso de la **nefritis lúpica**, diferentes estudios han encontrado **peores puntuaciones** en alguna de las diferentes escalas de medición de salud empleadas (fundamentalmente SF-36) y en todos los dominios (percepción general de salud, función física...), cuando se compara con la **población general**. Existen discrepancias en los hallazgos, en cuanto a las diferencias, con respecto a los pacientes con LES sin afectación renal. En general, las puntuaciones son peores en pacientes con nefritis activa, con clases III/IV o V, con más proteinuria y con peor función renal. El hecho de estar en diálisis, condiciona peores puntuaciones en los estudios de calidad de vida.

Afortunadamente, la **calidad de vida mejora** con el **tratamiento**, conforme mejora la situación clínica.

43. ¿La nefritis lúpica supone problemas laborales, económicos, sociales, familiares, o de otros aspectos relativos a la calidad de vida relacionada con la salud?

Se ha demostrado que el lupus es una enfermedad que tiene un considerable impacto y afecta la vida de los que lo padecen y de sus familiares, aunque no siempre se ve de forma por completo negativa. Por otra parte, el padecer una enfermedad crónica requiere, en la mayoría de los casos, cambios en el estilo de vida de la persona, con el fin de mejorar la sintomatología y mantener la situación relativamente controlada.

Muchas personas con lupus pueden continuar trabajando, aunque pueden verse obligados a hacer cambios en su entorno laboral, dependiendo de sus síntomas y el tipo de trabajo que tengan.

Los pacientes con **nefritis lúpica** tienen **peor calidad de vida** que la población general, en todos los dominios medidos por escalas como el **SF-36**, incluida la percepción general de salud y la función física. Un **elevado número de pacientes con nefritis lúpica (60-70%) refieren fatiga**. Una proporción similar a la encontrada en pacientes con LES sin nefritis.

Un estudio reciente encontró que la **nefritis lúpica** implica un importante **impacto económico** en los enfermos que la padecen, especialmente en caso de desarrollar una **enfermedad renal avanzada** y precisar **diálisis**. No obstante, cuantificar los costos exactos es una tarea difícil, dada la gran cantidad de costos directos e indirectos que hay que calcular.

En cuanto a la **fatiga**, es una de las quejas principales de los pacientes con lupus. Los diferentes estudios realizados en este campo, encuentran valores similares entre enfermos con nefritis y sin ella (hasta el 60-70 %). Algunos estudios, pero no todos, han encontrado relación entre los niveles de fatiga y el hecho de que la nefritis se encuentre en actividad, y también en relación con el tipo de nefritis.

Algunos estudios han analizado el impacto del **tratamiento recibido** en la calidad de vida y la fatiga, con resultados discrepantes.

Un estudio reciente encontró que **la nefritis lúpica implica un importante impacto económico** en los enfermos que la padecen, **especialmente en caso de desarrollar una enfermedad renal avanzada y precisar diálisis**.

En general, los pacientes muestran una **mejoría** en diferentes parámetros relacionados con la calidad de vida y la fatiga con el paso del **tiempo**, independientemente de los tratamientos recibidos.

El mantener **una buena comunicación familiar**, compartiendo detalles sobre síntomas y tratamientos, facilita que la familia se adapte ante el diagnóstico de lupus y **ayuda a calmar preocupaciones**.

El estatus socioeconómico bajo, en el momento del diagnóstico, se puede asociar con costos médicos directos significativamente mayores y con el desarrollo de más complicaciones.

III. GESTACIÓN Y NEFRITIS LÚPICA

44. ¿Puedo quedarme embarazada si padezco de nefritis lúpica?

Es importante saber que, en contra de lo que se pensaba antiguamente, más del **80%** de los **embarazos** en **pacientes** con **LES** y **nefritis lúpica** y/o **manifestaciones extrarrenales inactivas**, cursan **sin complicaciones**. Para conseguir estos buenos resultados, es necesario **planificar** el **embarazo** por parte de un **equipo multidisciplinar** y seguir una serie de recomendaciones relativamente bien establecidas.

El **embarazo** se **desaconseja** durante un **brote actividad** de nefritis lúpica. El **tiempo mínimo recomendado** de **inactividad** de la enfermedad antes del embarazo son **6-12 meses**. Cualquier intento de embarazo debe planificarse por parte de un equipo multidisciplinar.

Se **desaconseja** el **embarazo** durante un **brote** de nefritis lúpica. No se desaconseja si se padeció en el pasado una nefritis lúpica y actualmente está inactiva, sin tratamiento, o con uno que sea compatible con el embarazo. El **tiempo mínimo recomendado** de **inactividad** de la enfermedad antes del embarazo es de **6-12 meses** y si hay que cambiar la medicación a una que sea segura, se recomienda que la nueva medicación se haya mantenido durante al menos 3 meses, antes de los intentos de concepción. No se recomienda disminuir el tratamiento y comenzar los intentos de concepción al mismo tiempo.

45. Si estoy en tratamiento para la nefritis lúpica y me quedo embarazada, ¿qué debo hacer? ¿Qué cuidados especiales he de tener? ¿He de cambiar algún tratamiento?

El embarazo debe ser planificado en pacientes estables, con nefritis lúpica inactiva. Lo mejor sería sin proteinuria significativa en los últimos 6 meses (cociente Pr/Cr <500 mg/g), y con tasa de filtrado glomerular aceptable (>50 mL/min). En caso de embarazo, debes informar de inmediato a tu **médico**. Tu médico revisará los tratamientos que estás recibiendo

y valorará los pros y contras de ese tratamiento, tanto en relación a tu enfermedad como a posibles complicaciones para el niño.

Se recomienda seguir dieta sin sal y el control estricto de la función renal y de la actividad del lupus. Las pacientes deberían ser revisados cada 4 semanas, de preferencia por un equipo multidisciplinar que incluya un obstetra con experiencia en la enfermedad.

Los fármacos compatibles con el embarazo, tales como la hidroxiclороquina, prednisona, azatioprina y/o anticalcineurínicos (tacrólimus, ciclosporina, voclosporina), deberían continuarse a las dosis seguras durante todo el embarazo y la lactancia.

Si estás tomando hidroxiclороquina, debes continuar con ella durante el embarazo y la lactancia, ya que reduce el riesgo de brotes, infecciones y trombosis, y se asocia a un mejor pronóstico a nivel gestacional (reduce el riesgo de bloqueo cardíaco congénito en madres que tienen anticuerpos anti-Ro, y de presentar un niño pequeño para la edad de gestación).

Los inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) deben suspenderse en mujeres gestantes; actualmente se utilizan betabloqueantes para el control de la tensión arterial. También se deben **suspender** o cambiar los **fármacos** que son **teratógenos** (capaces de causar un defecto al niño), como ciclofosfamida y metotrexato, si es el caso.

Micofenolato de mofetilo/ácido micofenólico deberían suspenderse al menos 3–6 meses antes de planificar la concepción, con el fin de asegurarse de que los fármacos inmunosupresores que se utilicen en su lugar, son eficaces y no suponen recidiva.

Los corticoides se pueden utilizar durante el embarazo, pero aumentan el riesgo de diabetes gestacional y preeclampsia, por lo que deben utilizarse de una forma limitada.

Micofenolato de mofetilo/ácido micofenólico deberían suspenderse al menos 3–6 meses antes de planificar la concepción, con el fin de asegurarse de que los fármacos inmunosupresores alternativos no suponen recidiva.

La **aspirina** protege de la eclampsia.

Se recomienda suspender **rituximab** y **belimumab**. En pacientes con **nefropatía asociada al síndrome antifosfolípido o proteinuria importante**, debe considerarse el **tratamiento antiagregante plaquetario/anticoagulante**, junto con la hidroxiclороquina.

Si estás con bajas dosis de ácido acetilsalicílico (**aspirina**) debes **continuar** con ella. Si no la estás tomando, en algunos casos, tu médico valorará iniciarla para reducir el riesgo de preeclampsia. Por ejemplo, en las pacientes con nefritis lúpica y antecedentes de hipertensión arterial, con o sin anticuerpos antifosfolípido, debe iniciarse tratamiento con aspirina a bajas dosis, entre la 10ª y 16ª semanas, porque se ha demostrado que, en población

general con factores de riesgo para esta complicación, se consigue una reducción de 90% de la incidencia de la preeclampsia.

El **embarazo debe ser planificado en pacientes estables con nefritis lúpica inactiva**. En caso de embarazo, debes informar de inmediato a tu médico. Las pacientes deberían ser **revisadas c**, de preferencia por un **equipo multidisciplinar que incluya un obstetra con experiencia** en la enfermedad.

Se considera que tanto el belimumab como el rituximab deben suspenderse, aunque no hay evidencias de que supongan toxicidad importante para la madre o el producto de la gestación. **Rituximab** puede cruzar la placenta y producir un descenso de linfocitos B en el feto. El fabricante desaconseja el embarazo en el año siguiente a la última dosis. No obstante, no es infrecuente que mujeres recibiendo el fármaco se hayan quedado embarazadas. El análisis de estos casos no ha evidenciado la presencia de grandes complicaciones.

Con **belimumab** hay poca experiencia en la práctica clínica. Se puede mantener durante la concepción y suspenderlo una vez que se ha producido. No obstante, en los casos que se ha producido el embarazo en mujeres que lo recibían, no se ha observado incremento del riesgo de anomalías fetales o infecciones graves.

Los **fármacos compatibles con el embarazo**, tales como la **hidroxicloroquina, prednisona, azatioprina y/o anticalcineurínicos (tacrolimus, ciclosporina, voclosporina)**, deberían continuarse a las dosis seguras durante todo el embarazo y la lactancia. Los inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina y antagonistas del receptor de la angiotensina II deben suspenderse en mujeres gestantes. También se deben suspender o cambiar los **fármacos que son teratógenos**.

En pacientes con **nefropatía asociada al síndrome antifosfolípido**, debe considerarse el tratamiento antiagregante plaquetario/anticoagulante, junto con la hidroxicloroquina.

Adicionalmente, si la **proteinuria** es **importante**, se debe de iniciar tratamiento con **heparina** de bajo peso molecular para disminuir el **riesgo de trombosis** venosa, que ya está aumentado por el embarazo en sí mismo. En mujeres, que además presentan otros factores de riesgo (trombofilias como **anticuerpos antifosfolípidos**, haber tenido antecedentes personales o familiares de trombosis venosa, obesidad, etc.), su médico puede considerar necesario, para su bien y el de su bebé, que reciba tratamiento con heparina durante todo el embarazo y hasta 6 semanas después del parto. En este caso, con frecuencia, las

mujeres tienen reticencias a la hora de administrarse la heparina en el abdomen. Lo cierto es que puede resultar incómoda, pero la punción en el abdomen es segura y no hay riesgo de atravesar la pared placentaria ni de dañar al feto, aunque también se pueden emplear sitios alternativos como los brazos o las piernas.

Durante el embarazo puede presentarse algún **brote** de la **enfermedad**. El tratamiento se ajustará según la gravedad del mismo. Si se trata de un brote renal, con frecuencia se utilizará un tratamiento combinado con azatioprina, anticalcineurínicos (ciclosporina o tacrólimus) y corticoides.

Los brotes de nefritis lúpica, durante el embarazo, deberían ser tratados con los fármacos aceptados, indicados con anterioridad, y con pulsos de 6-metilprenisolona iv, dependiendo de la gravedad del brote. Si se tratara de un brote grave, que no responda a tratamientos seguros, se valorará usar fármacos embriotóxicos (que pueden dañar al niño), pero valorando de una forma exquisita el riesgo/beneficio, tanto para la madre como para el feto, según el trimestre en curso y la posibilidad de terminar el embarazo.

46. Los varones con nefritis lúpica, ¿pueden tener hijos?

Los **varones** con nefritis lúpica no tienen ningún impedimento para tener hijos, pero, al igual que en las mujeres, se les debe **revisar el tratamiento inmunosupresor** antes de la concepción, para ver si alguno de ellos estuviera contraindicado.

La **ciclofosfamida** afecta negativamente en la espermatogénesis. Se recomienda **suspenderla** durante al menos **3 meses**, para permitir un ciclo completo de espermatogénesis antes de intentar la concepción.

La exposición a **micofenolato** de **mofetilo**, **azatioprina**, **ciclosporina** y **tacrolimus** no se ha asociado con efectos adversos sobre la función gonadal masculina ni con un aumento del riesgo fetal.

Se desconoce el impacto de la mayoría de los agentes biológicos en la función gonadal masculina, pero no se sabe que los agentes biológicos dirigidos, como los anticuerpos monoclonales, tengan efectos adversos en la fertilidad o que den lugar a resultados adversos para el embarazo. Estos medicamentos incluyen inhibidores del factor de necrosis tumoral, anakinra, rituximab, belimumab o tocilizumab.

Los **varones** con **nefritis lúpica** no tienen impedimento para tener hijos. Pero, **antes** de ser papás, deben **consultar** con su **médico**, con el fin de revisar todos los tratamientos que estén tomando en ese momento, por si hubiera que retirar o cambiar alguno.

47. ¿Existen recomendaciones publicadas sobre la naturaleza y el manejo de la nefritis lúpica?

En 2015, se publicó en España una guía de práctica clínica sobre el lupus eritematoso sistémico. La iniciativa partió del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad y se desarrolló, en el marco de Guíasalud.es, por la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud. Además de la versión dirigida a profesionales sanitarios, se publicó una versión dirigida específicamente para los pacientes: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2020/10/gpc_549_lupus_sescs_paciente_caduc.pdf pero, como figura en la versión a la que se puede acceder a través de esta dirección, <https://is.gd/HH3i42>, han transcurrido más de 5 años desde su publicación, por lo que en este momento está pendiente de su revisión.

En la última década, se han llevado a cabo diferentes revisiones, tanto en USA como en Europa, que han ido actualizando la información correspondiente a distintos aspectos de la nefritis lúpica, desde sus causas a su forma de evolución y los tratamientos que se han ido empleando con el paso del tiempo. En todas ellas, se citan los artículos de la literatura médica que justifican las recomendaciones sobre todos estos aspectos, lo que tiene gran importancia, cuando se quiere avalar nuestras afirmaciones (<https://web.era-edta.org/uploads/2-erbpinformation-for-patients-how-do-i-know-if-a-recommendation-is-really-well-established.pdf>). Se trata de literatura muy especializada, en general, no planteada para su lectura por parte de los pacientes. Esto, no obstante, no significa, en nuestra opinión, que la información no se haya simplificado lo suficiente como para ser comprendida por parte de los enfermos.

Las dos guías de práctica clínica/recomendaciones más recientes, que compilan prácticamente toda la información actualizada disponible, **referida específicamente a la nefritis lúpica**, son las publicadas por **EULAR/ERA-EDTA** (*European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association*) y **KDIGO** (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*).

Las dos guías de práctica clínica/recomendaciones más recientes, que compilan prácticamente toda la información actualizada disponible, son las publicadas por EULAR/ERA-EDTA (European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association) y KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes). Las recomendaciones de la iniciativa conjunta, EULAR/ERA-EDTA de 2019, concretan una serie de aspectos destacables que deben considerarse en la nefritis lúpica, resumidos como

aspectos generales y recomendaciones (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32220834/>), y la guía KDIGO, publicada en 2021, resume muy bien los aspectos relativos al manejo de la nefritis lúpica, cuya comprensión, con toda seguridad, está al alcance de todo tipo de pacientes (<https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-GD-Guideline-Key-Takeaways-for-Clinicians-Lupus-Nephritis.pdf>).

En las dos tablas siguientes se resumen los aspectos más generales correspondientes a las iniciativas de ambos organismos, **EULAR/ERA-EDTA y KDIGO**.

**ASPECTOS GENERALES PARA EL MANEJO DE LA NEFRITIS LÚPICA.
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**

La lesión renal en el lupus eritematoso sistémico es la principal causa de morbilidad y mortalidad e implica altos costes médicos y sociales. Se maneja mejor mediante un grupo interdisciplinario, con toma de decisiones compartidas entre el médico y el paciente.

La vigilancia de los síntomas y signos del paciente sugestivos de problemas renales, la valoración de la biopsia por el especialista nefropatólogo y la conexión con los centros especializados, asegura los mejores resultados para el paciente.

Los objetivos de tratamiento incluyen, la supervivencia del paciente, el mantenimiento de la función renal a largo plazo, la prevención de los brotes de la enfermedad, la prevención de la lesión renal permanente, el manejo de las complicaciones o comorbilidades y la mejoría de la calidad de vida relacionada con la salud.

El manejo de las fases de actividad de la nefritis lúpica incluye, un periodo inicial de tratamiento inmunosupresor intenso, para controlar la actividad de la enfermedad, seguido de un periodo prolongado de tratamiento, menos intensivo, para consolidar la respuesta y prevenir las recaídas o reactivaciones.

Aspectos destacados para recordar, por parte de los clínicos, de la Guía de Práctica Clínica KDIGO 2021 para el manejo de la Nefritis Lúpica

1 Diagnóstico de la Nefritis Lúpica.

El diagnóstico y tratamiento precoces de la NL activa son importantes para preservar las nefronas (la función del riñón). Las alteraciones de la función renal o la presencia de proteínas en la orina, detectadas con análisis repetidos en el tiempo, pueden indicar NL, sobre todo en pacientes con otras formas de lupus eritematoso sistémico, que puede ser confirmada mediante una biopsia renal.

2 Tratamiento con antipalúdicos

Se recomienda el tratamiento con hidroxicloroquina a todos los pacientes con NL si no existen contraindicaciones. **1C**

3 Nefritis lúpicas de clases I/II

El tratamiento inmunosupresor (glucocorticoides/citostáticos/agentes biológicos/pequeñas moléculas) en pacientes con clases I/II de NL debería plantearse en función de la afectación extrarrenal del paciente, a menos que exista un síndrome nefrótico (proteínas en orina en grandes cantidades), en relación con una lesión renal del tipo de la podocitopatía, que debe tratarse como una forma de cambios mínimos (muy rara y detectable en la biopsia renal).

4 Inmunosupresión inicial en la NL clases III/IV

El tratamiento inicial de la NL proliferativa, con o sin afectación membranosa, se hace con glucocorticoides, junto con micofenolato de mofetilo o pulsos de ciclofosfamida intravenosa a bajas dosis (pauta Euro-Lupus). **1B**

5 Dosis de glucocorticoides

Aunque los glucocorticoides se han dado en general a dosis altas, en la actualidad disponemos de información que sugiere que, dosis menores pueden ser igual de efectivas y tener menos efectos tóxicos a largo plazo.

6 Inmunosupresión a largo plazo en la NL de clases III/IV

Tras el tratamiento inicial de la NL proliferativa, el micofenolato de mofetilo es el inmunosupresor de preferencia y debe mantenerse de forma continua durante al menos 36 meses. **1B**

7 Tratamiento de la NL de clase V

La NL de clase V debe manejarse con bloqueo del sistema renina-angiotensina, optimización del control de la tensión arterial e hidroxicloroquina, junto con inmunosupresión para aquellos pacientes con proteínas en orina muy altas, en el rango de síndrome nefrótico.

8 Falta de respuesta al tratamiento inicial

Ante la falta de respuesta al tratamiento inicial de la NL, debemos preguntarnos si se trata de una inadecuada cumplimentación del tratamiento por parte del paciente, una dosificación insuficiente o de una lesión renal ya establecida, que suponga el deterioro permanente de la función renal. Los pacientes en los que se hayan excluido estas situaciones pueden ser considerados como resistentes al tratamiento inicial.

9 Insuficiencia renal crónica avanzada

El trasplante renal es la mejor forma de tratamiento renal sustitutivo en los pacientes que desarrollan insuficiencia renal crónica avanzada.

10 Gestación en pacientes con nefritis lúpica.

Los buenos resultados durante la gestación se consiguen mediante una adecuada planificación previa del embarazo. Debe evitarse el embarazo si la NL esta activa o la paciente está en tratamiento con medicamentos teratogénicos (tóxicos para el feto).

