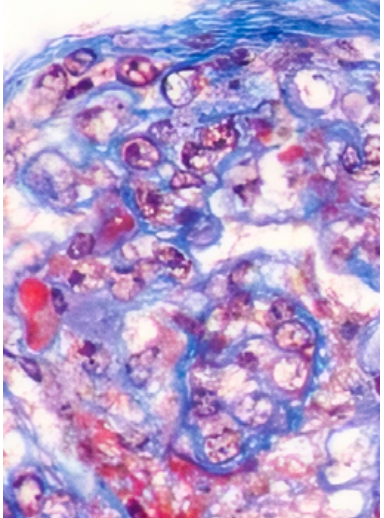


55.º Congreso de la Sociedad Española de Nefrología (SEN)



NEFRITIS LÚPICA: perspectivas actuales y decisiones más allá de las guías



PALACIO DE EXPOSICIONES Y CONGRESOS
DE LA CIUDAD DE OVIEDO (ASTURIAS)

16 al 18 de octubre de 2025

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.
Datos del Caso Clínico del ponente cumpliendo con la Ley de Protección de Datos Sanitarios de 2023.

Este texto presenta la información fiel y honesta proporcionada por los autores de la sesión científica. Todos los contenidos se reproducen de acuerdo con los derechos de propiedad intelectual. Otsuka únicamente publica y difunde este material.

Accede **aquí** a la ficha técnica de Lupkynis® ▼



11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN Medicamento sujeto a prescripción médica. Dispensación hospitalaria sin cupón precinto. **12. CONDICIONES DE PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD** Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. **13. PRESENTACIONES Y PRECIOS** Lupkynis 7,9 mg cápsulas blandas, 180 cápsulas. Precio notificado: 780 €.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

TRIPLE TERAPIA, MÁS ALLÁ DE LAS GUÍAS



Dra. Vanesa Calvo del Río

Servicio de Reumatología.
Hospital Universitario Marqués
de Valdecilla, Santander

En su ponencia, la **Dra. Vanesa Calvo del Río** puso el foco en las nuevas guías de la *American College of Rheumatology* (ACR) para el manejo de los pacientes con NL, en las que participó un comité de expertos formado por reumatólogos y nefrólogos. En comparación con las directrices previas, y aparte de otras aportaciones, una de las recomendaciones más destacadas de estas nuevas guías es la apuesta por la **triple terapia de inicio**. Se aconseja combinar glucocorticoides, micofenolato mofetilo (MFM) y un inhibidor de la calcineurina (ICN) como voclosporina o, alternativamente, belimumab (BEL)¹.

En estas guías se recuerda que la duración del tratamiento inmunosupresor debe ser prolongada (en torno a 3-5 años) tras alcanzar la respuesta renal completa. Como apuntó la ponente, “sabemos por estudios de rebiopsias que existe persistencia de la actividad de la interleuquina y de inmunocomplejos varios años después de iniciar el tratamiento inmunosupresor, así como que el riesgo de exacerbación de la NL aumenta con la retirada de la inmunosupresión mientras persiste la actividad histológica”¹.

También se insiste en la necesidad de **minimizar el uso de glucocorticoides lo máximo posible**, intentando alcanzar una dosis de prednisona de 5 mg/día o inferior antes de los 6 meses de tratamiento, “idealmente incluso antes y, si es posible, suspenderlo por completo”, tal como señaló la **Dra. Calvo del Río**. Esto, como continuó argumentando, “no es solo por los efectos secundarios derivados del uso de dosis altas de glucocorticoides, sino porque la acumulación de este fármaco a lo largo del tiempo es responsable de la aparición de daño orgánico”, afirmó la reumatóloga¹.

En las guías de la American College of Rheumatology (ACR) de 2024 también se señala que en pacientes no respondedores o refractarios se debe considerar el uso de terapia cuádruple¹.



*“Una de las recomendaciones que se hacen en estas nuevas guías y que, probablemente, marca una de las mayores diferencias, es que se aconseja **triple terapia de inicio** en la mayoría de los pacientes, que combina glucocorticoides, micofenolato mofetilo (MFM) y belimumab o un inhibidor de la calcineurina (ICN), como voclosporina¹.”*

Algoritmo de tratamiento

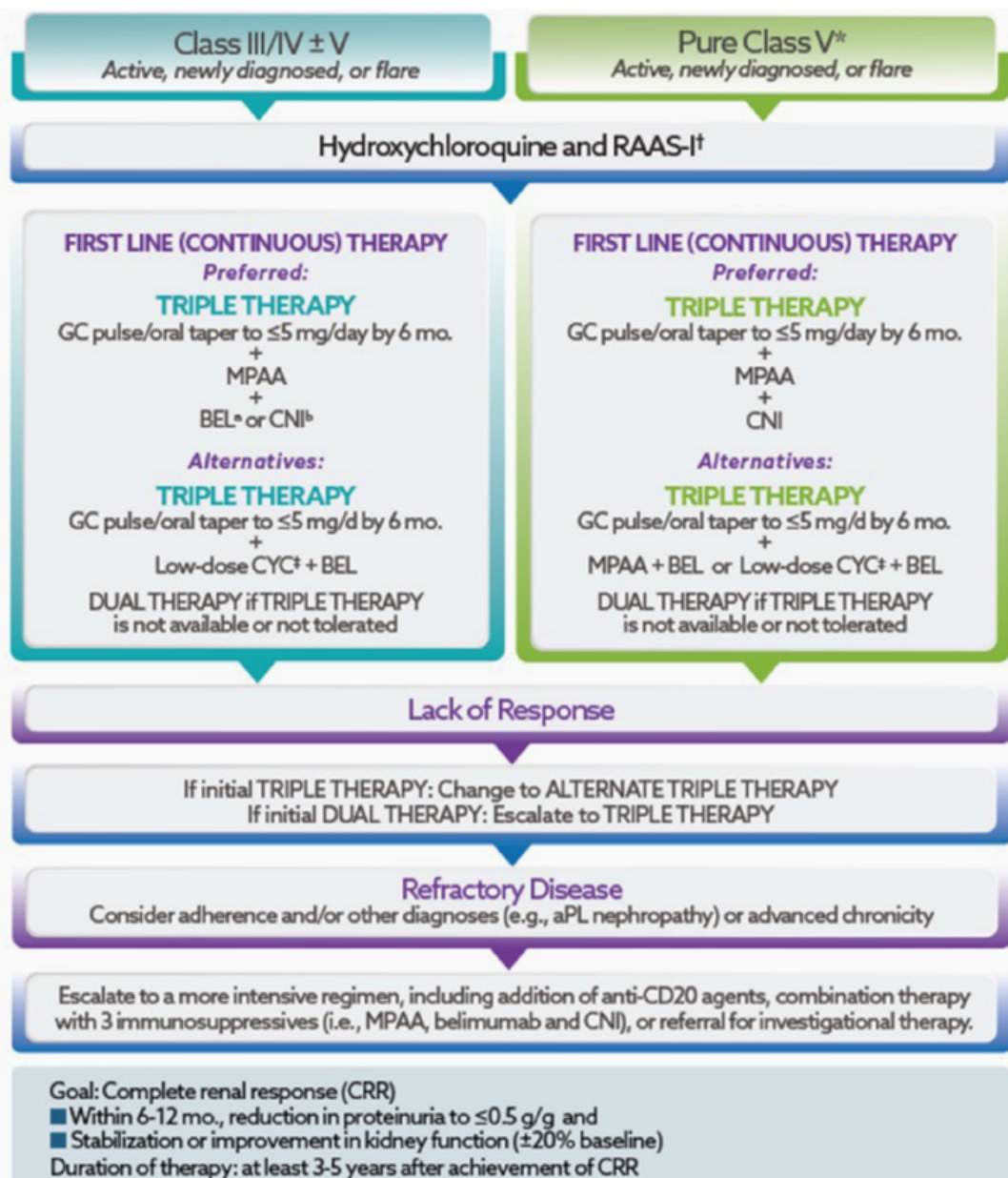
En las guías de la ACR de 2024 se efectúan una serie de recomendaciones específicas que se dividen en dos bloques, en función de la clase de NL (clase III/IV±V y clase V pura). Se parte de un principio fundamental: todos los pacientes con NL o con lupus eritematoso sistémico, deben recibir tratamiento con hidroxiclороquina, salvo que exista contraindicación¹.

En la NL clase III/IV, asociada o no a la clase V, se recomienda como primera línea de tratamiento la triple terapia con esteroides y análogos de MFM asociados a BEL o ICN, y como terapia alternativa se sugiere el uso de glucocorticoides y dosis bajas de ciclofosfamida (CFM) asociadas a BEL¹.

Tratando de explicar la decisión de recomendar claramente MFM sobre CFM en estos casos, la ponente aclaró que “ambos fármacos han demostrado tener la misma eficacia en ensayos clínicos aleatorizados, pero el MFM tiene mejor perfil de seguridad, dejando la CFM para aquellos casos en los que el paciente prefiera la vía endovenosa, exista mala adherencia o intolerancia a MFM o en casos de glomerulonefritis rápidamente progresiva”. En las situaciones con proteinuria de 3 g/g o superior, se recomienda asociar ICN a MFM y, si predominan las manifestaciones extrarrenales, se recomienda asociar BEL (Figura 1)¹.

FIGURA 1

Algoritmo de tratamiento de la nefritis lúpica, según las guías de la ACR de 2024¹.



Adaptado de: Sammaritano LR, Askane A, Bermas BL, Dall'Era M, Duarte-García A, Hiraki LT, et al. 2024 American College of Rheumatology (ACR) Guideline for the Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis. *Arthritis Rheumatol*. 2025;77(9):1115-35.

ACR: American College of Rheumatology; BEL: belimumab; CRR: respuesta renal completa; CYC: ciclosporina; GC: glucocorticoide; ICN: inhibidor de la calcineurina; MPAA: análogo del ácido micofenólico; RAAS-I: inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona.



En pacientes con NL clase V, la triple terapia recomendada va a depender principalmente del grado de proteinuria. Con valores de proteinuria de 1 g/g o más, se aconseja el tratamiento con un régimen inmunosupresor triple. Consiste en pulsos intravenosos de glucocorticoides, 250-1000 mg de metilprednisolona al día durante 1-3 días, seguidos de glucocorticoides orales a dosis de 0,5 mg/kg/día o inferiores (dosis máxima de 40 mg/d) con reducción gradual y micofenolato de mofetilo de sodio (MPAA) más ICN¹.

Cuando los pacientes documentan una proteinuria inferior a 1 g/g, se aconseja el tratamiento con glucocorticoides y/o terapia inmunosupresora (MPAA, AZA o ICN)¹.

Pacientes no respondedores

En estas guías también se orienta sobre el abordaje a realizar en aquellos pacientes clase III/IV que no responden. Lo primero que se indica es evaluar que la dosis de los inmunosupresores que se están administrando sean las correctas y que los pacientes cumplen el tratamiento¹.

Si el paciente refiere una respuesta renal inadecuada, se recomienda intensificar el tratamiento: si está con doble terapia, se debe iniciar triple y, si ya está con triple, debe plantearse el empleo de anti-CD20 o una terapia alternativa. En los casos de NL refractaria (aquellos que no responden al menos a dos ciclos de tratamiento estándar), se recomienda intensificar el tratamiento con anti-CD20, con tres fármacos inmunosupresores no glucocorticoides (MPAA + BEL + ICN) o con algún tratamiento en investigación¹.

En resumen, la Dra. Calvo del Río apuntó que en la NL de clase III/IV(±V) hay que administrar triple terapia, como MFM junto con una de las siguientes opciones:

- A** Si no tiene factores de riesgo específicos, se deja a la elección del paciente el empleo de ICN o BEL.
- B** Si presenta factores de riesgo (manifestaciones extrarrenales o TFGe inferior o igual a 45), se debe añadir BEL.
- C** Si registra una proteinuria superior a 3 g al día, se debe asociar un ICN (**Figura 2**)¹.

Si tras 6-12 meses de tratamiento, se alcanza una respuesta renal parcial en un paciente con NL clase III/IV(±V), se recomienda individualizar el tratamiento¹.

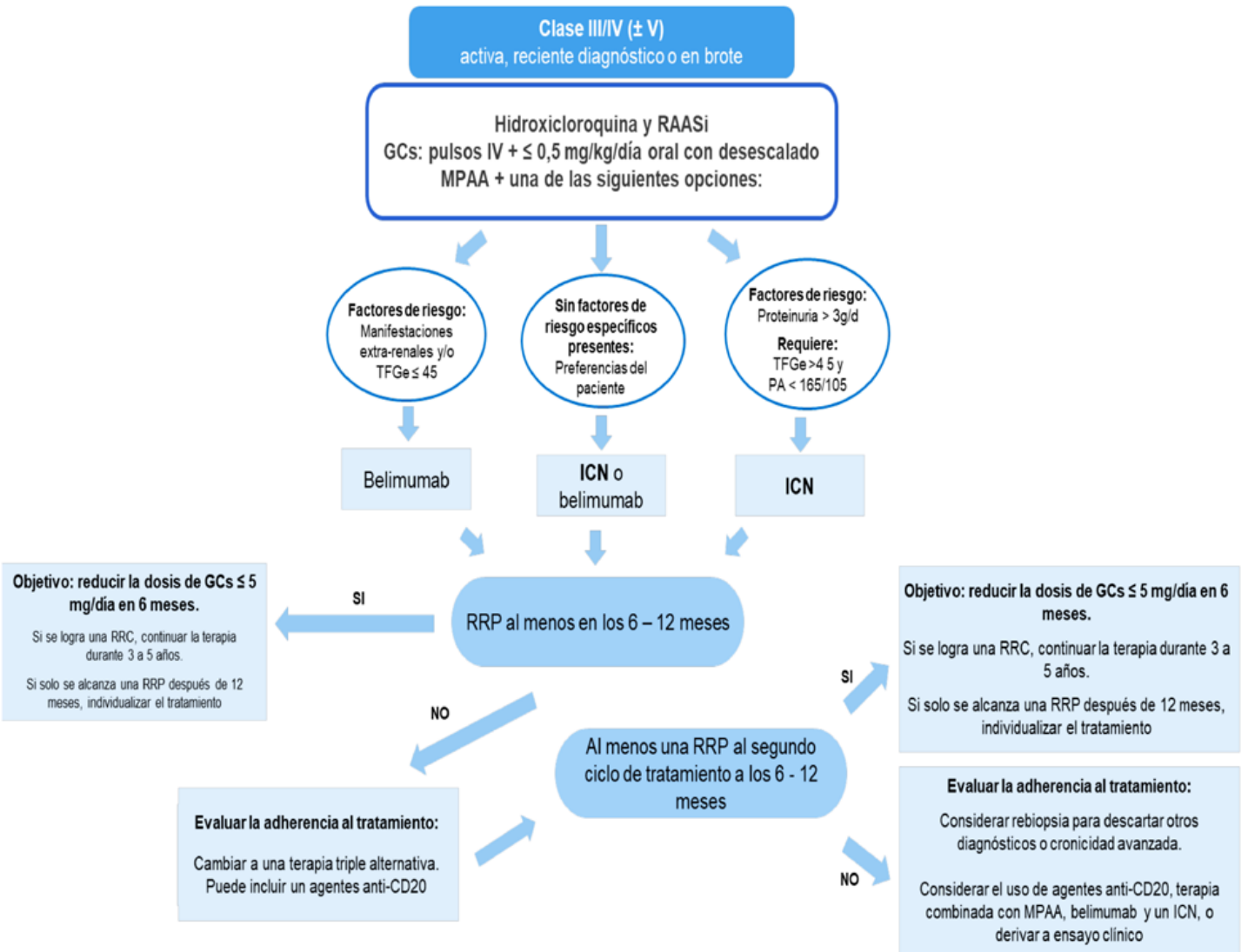
Si se consigue una respuesta renal completa, se debe continuar entre 3 y 5 años, con el objetivo terapéutico de reducir las dosis de glucocorticoides a 5 mg al día o menos a los 6 meses¹.

En el caso de no lograr respuesta renal parcial, se recomienda evaluar a adherencia al tratamiento y valorar otras alternativas terapéuticas (como anti-CD20)¹.

Por último, si con este segundo ciclo no se obtiene al menos respuesta renal parcial, se debe considerar: rebiopsiar, triple terapia inmunosupresora con MPAA + BEL + ICN o terapia en ensayo clínico. Tal y como informó la ponente, "se debe seguir un esquema de tratamiento prácticamente similar en el caso de pacientes con NL clase V"¹.

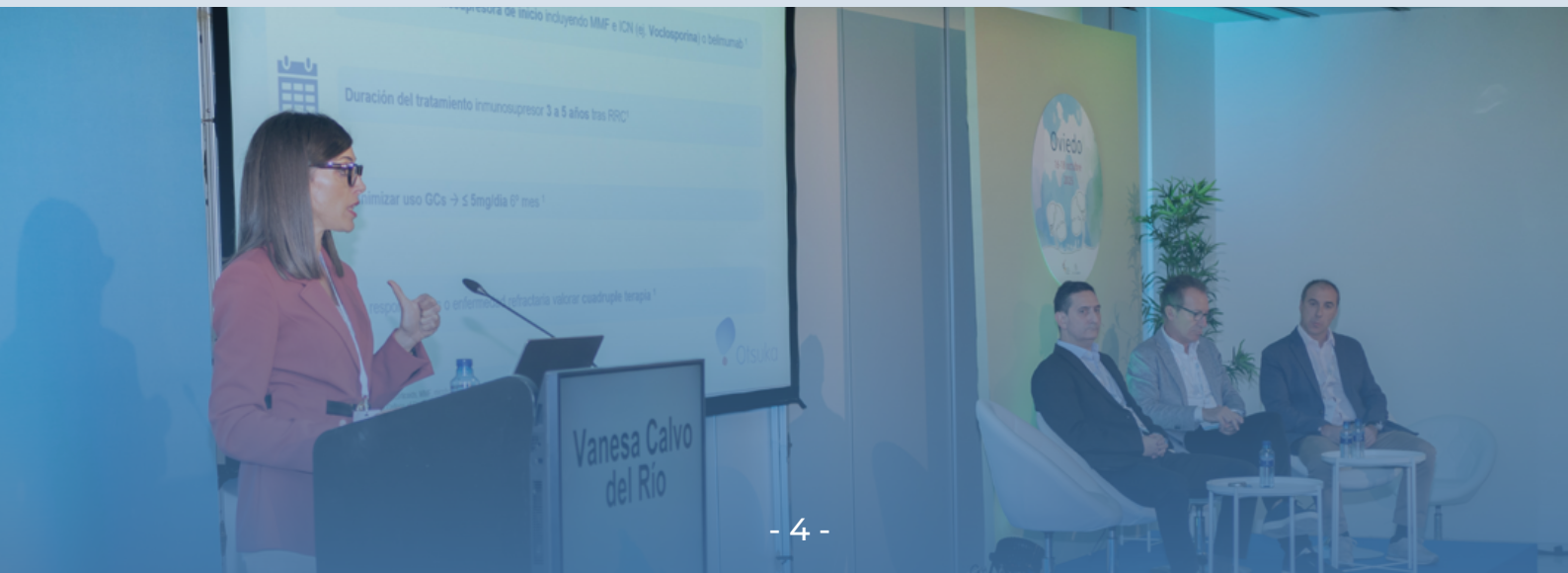
FIGURA 2

Esquema de manejo del paciente con NL clase III/IV(±V)¹.



Adaptado de: Sammaritano LR, Askana A, Bermas BL, Dall'Era M, Duarte-García A, Hiraki LT, et al. 2024 American College of Rheumatology (ACR) Guideline for the Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis. Arthritis Rheumatol. 2025;77(9):1115-35.

BEL: belimumab; **CYC:** ciclosporina; **GC:** glucocorticoide; **ICN:** inhibidor de la calcineurina; **MPAA:** análogo del ácido micofenólico; **PA:** presión arterial; **RAAS-I:** inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona; **RRC:** respuesta renal completa; **RRP:** respuesta renal parcial; **TFGe:** tasa de filtración glomerular estimada.





Hacia un control más preciso de la proteinuria

Un aspecto esencial sobre el que se pone el foco actualmente en las diferentes guías de manejo de los pacientes con NL, aparte del empleo restrictivo de glucocorticoides, es en la consideración de los valores óptimos de proteinuria, siendo estos cada vez más restrictivos¹⁻⁷.



Sin embargo, como se preguntó la **Dra. Calvo del Río**, **“¿estos valores que proponen las guías terapéuticas son los adecuados?”**.

Entre otras consideraciones, en pacientes con enfermedad glomerular el 70 % de la proteína urinaria es albumina, de forma que una proteinuria de 500 mg/día equivale a una albuminuria de 350 mg/día. Teniendo esto en cuenta y de acuerdo con las guías KDIGO, **“esto ubica al paciente en un grado de albuminuria grave” (Figura 3)**¹.

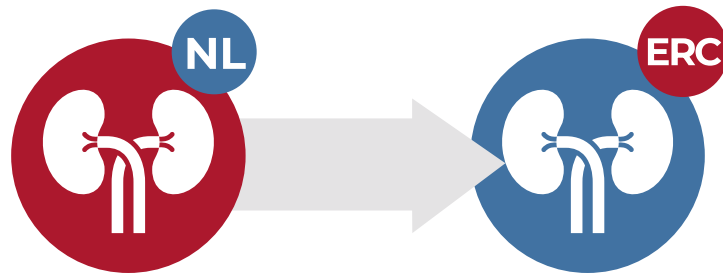
FIGURA 3

Pronóstico de la ERC según las categorías de TFG y albuminuria⁷

KDIGO: Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories				Persistent albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60–89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44			
	G4	Severely decreased	15–29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red: very high risk. GFR, glomerular filtration rate.

Añadió, “según los criterios que definen la presencia de enfermedad renal crónica (ERC) (TFGe < 60 ml/min/1,73 m² o albuminuria ≥ 30 mg/24 h, entre otros), se debería entender entonces que **todos los pacientes con NL tienen ERC**”. De hecho, los pacientes con NL suelen cumplir varios criterios de ERC (incluyendo anomalías histológicas, albuminuria de 30 mg/g o más, hematuria glomerular y, en algunos casos, filtrados bajos). Pero, además, los brotes renales pueden causar cicatrización renal.



Por tanto, los pacientes con NL se clasifican automáticamente como ERC, incluso en caso de una remisión completa de la proteinuria (y albuminuria) con función renal preservada⁵.

Triple terapia

Partiendo de este hecho, y asumiendo que la NL es una de manifestaciones más graves del LES y que la aparición de cada nuevo brote supone una pérdida irreversible de nefronas y acorta significativamente la vida útil de los riñones (décadas), se plantea que **“los pacientes con NL deberían ser tratados de forma intensiva y temprana”**. Más aún, como aclaró la ponente, cuando se ha confirmado que “la respuesta al tratamiento se correlaciona con la supervivencia renal y que la proteinuria persistente en la ERC asociada a NL, independientemente de los niveles de TFGe, contribuye a un mayor riesgo cardiovascular”. En palabras de esta reumatóloga, **“nuestros pacientes con enfermedades autoinmunes ya no fallecen tanto por infecciones, sino por la aparición de eventos cardiovasculares, de forma que, si controlamos la proteinuria de forma rápida e intensa, vamos a disminuir su riesgo cardiovascular y su mortalidad”⁸⁻¹¹.**

Las evidencias clínicas avalan esta idea. Por un lado, se ha comprobado como los pacientes con NL de inicio reciente que reciben triple terapia con voclosporina, alcanzaron reducciones clínicamente significativas en la proteinuria y lograron tasas bastante más altas de respuesta completa en comparación con los tratados solo con MFM y esteroides en dosis bajas¹².



Por otro lado, las tasas de respuesta renal completa fueron numéricamente mayores en los pacientes tratados con voclosporina, (en todas las edades, razas, regiones, etnias), con independencia de la clase de NL y de los valores basales de TFGe y del cociente proteína-creatinina en orina (UPCR)¹².



*Por todo ello, la **Dra. Vanesa Calvo** recomendó que “**deberíamos emplear triple terapia en nuestros pacientes de forma intensiva y lo más pronto posible y es que, en este caso, el tiempo son nefronas**”.*

Referencias bibliográficas

1. Sammaritano LR, Askanase A, Bermas BL, Dall'Era M, Duarte-García A, Hiraki LT, et al. 2024 American College of Rheumatology (ACR) Guideline for the Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis. *Arthritis Rheumatol.* 2025;77(9):1115-35.
2. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, et al.; European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(11):1771-82.
3. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, Karpouzas et al; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(6):797-808.
4. Beck L, Bomback AS, Choi MJ, Holzman LB, Langford C, Mariani LH, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(3):403-41.
5. Rojas-Rivera JE, García-Carro C, Ávila AI, Espino M, Espinosa M, Fernández-Juárez G, et al. Diagnosis and treatment of lupus nephritis: a summary of the Consensus Document of the Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). *Clin Kidney J.* 2023;16(9):1384-1402.
6. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersson J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(1):15-29.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS. *Kidney Int.* 2024;105(1S):S1-S69.
8. Andersson HJ, Saxena R, Zhao MH, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):7.
9. Lichtnekert J, Andersson HJ. Lupus nephritis-related chronic kidney disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2024;20(11):699-711.
10. Teoh STY, Yap DYH, Yung S, Chan TM. Lupus Nephritis and Chronic Kidney Disease: A Scoping Review. *Nephrology (Carlton).* 2025;30(1):e14427.
11. Parodis I, Tamirou F, Houssiau FA. Prediction of prognosis and renal outcome in lupus nephritis. *Lupus Sci Med.* 2020;7(1):e000389.
12. Mackay M, Truman M, England N, Birardi V, Mina-Osorio P. Efficacy of Voclosporin in Recent Onset Lupus Nephritis [abstract 1752]. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(Supp9).

 **Lupkynis**[®] 
(voclosporina) cápsulas
7,9 mg

*Inmunosupresor oral
para el tratamiento
de la nefritis lúpica*



Accede a la ficha
técnica de Lupkynis[®]

 Otsuka

11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN Medicamento sujeto a prescripción médica. Dispensación hospitalaria sin cupón precinto. **12. CONDICIONES DE PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD** Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. **13. PRESENTACIONES Y PRECIOS** Lupkynis 7,9 mg cápsulas blandas, 180 cápsulas. Precio notificado: 780 €.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.