



Región de Murcia
Consejería de Sanidad



PROTOCOLO PARA EL USO DE MICOFENOLATO MOFETILO (MFM) EN NEFRITIS LÚPICA.

Elaborado por: Unidad Multidisciplinar de Enfermedades Autoinmunes
Sistemáticas y Uveítis (H. G. U. Morales Meseguer)

Aprobado por: Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica
Consejería de Sanidad – Región de Murcia

11 de Diciembre de 2015

Código: CRFT/PRO/MNL/FIA/122015

Índice

1. AUTORES.....	3
2. OBJETIVO Y ÁMBITO DE APLICACIÓN	4
3. INTRODUCCIÓN	5
3.1. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO	5
3.2. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA DE SALUD	5
3.3. TRATAMIENTO DE LA NEFRITIS LÚPICA.....	6
4. JUSTIFICACIÓN DEL USO DE MFM EN LA NEFRITIS LÚPICA	10
4.1. USO DE MFM EN NEFRITIS LÚPICA EN CONDICIONES DIFERENTES A LAS AUTORIZADAS..	10
4.2. PRINCIPALES ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS	11
5. POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO CON MFM EN LA NEFRITIS LÚPICA.....	13
5.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE PACIENTES	13
5.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE PACIENTES	14
6. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO	14
6.1. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN	14
6.2. INFORMACIÓN Y OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	14
7. SEGUIMIENTO Y RECOMENDACIONES DE MONITORIZACIÓN.....	15
8. CONFLICTOS DE INTERÉS.....	16
9. BIBLIOGRAFÍA	16
ANEXO I	18
ANEXO II	19
ANEXO III	20

1. Autores

D. Alberto Andreu Muñoz

Sección de Nefrología. H. G. U. Reina Sofía

Dña. Ana Climent Albaladejo

Sección de Reumatología. H. G. U. Morales Meseguer

D. José Gálvez Muñoz

Sección de Reumatología. H. G. U. Morales Meseguer

Dña. M^a Teresa Herranz Marín

Servicio de Medicina Interna. H. G. U. Morales Meseguer

Dña. Salomé Muray Cases

Sección de Nefrología. H. G. U. Reina Sofía

Dña. M^a Francisca Pina Pérez

Sección de Reumatología. H. G. U. Morales Meseguer

Dña. Encarnación Saiz Cuenca

Sección de Reumatología. H. G. U. Morales Meseguer

D. Carmelo Tornero Ramos

Sección de Reumatología. H. G. U. Morales Meseguer

Dña. Isabel Viguera Campuzano

Servicio de Medicina Interna. H. G. U. Morales Meseguer

2. Objetivo y ámbito de aplicación

OBJETIVO DEL PROTOCOLO: Adecuación del uso de MFM en la nefritis lúpica según características de los pacientes y evidencia disponible.

USUARIOS DEL PROTOCOLO: Facultativos del Servicio Murciano de Salud.

ÁMBITO DE ACTUACIÓN: Pacientes atendidos en consultas y/o hospitalización.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES: Pacientes con nefritis lúpica que requieren tratamiento inmunosupresor.

MÉTODO DE BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA: Revisión en *Pubmed* de los ensayos clínicos controlados en fase III, metaanálisis y revisiones sistemáticas, así como las recomendaciones del *Documento de consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.)* y la *Guía Internacional del consorcio KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) para el tratamiento de las glomerulonefritis* (recomendaciones basadas en la evidencia publicada, evaluada según el sistema GRADE (*Anexo I-Tabla 1*)) (*Ruiz-Irastorza et al, 2012; Radhakrishnan et al, 2012*).

FECHA PREVISTA DE REVISIÓN: 3 años, salvo novedades terapéuticas que aconsejen una actualización previa.

3. Introducción

3.1. Descripción del medicamento

Nombre genérico: Micofenolato mofetilo (MFM)

Nombre comercial: Cellcept® (Roche)/ Micofenolato mofetilo genérico

Vía de administración: Oral

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	PVP de la caja
Cellcept 500 mg comp.	50	679373	75.6 euros
Cellcept 250 mg cáps.	100	679381	75.6 euros
MFM (gen) 500 mg comp.	50		75.6 euros
MFM (gen) 250 mg cáps.	100		75.6 euros

El MFM es el éster 2-morfolinoetílico del MPA. Es un inhibidor potente, selectivo, no competitivo y reversible de la inosinmonofosfato-deshidrogenasa; inhibe, por tanto, la síntesis de *nov*o del nucleótido guanosina, sin incorporación al ADN. Dado que los linfocitos T y B dependen de una manera decisiva para su proliferación de la síntesis de *nov*o de purinas, mientras que otros tipos de células pueden utilizar mecanismos de recuperación de purinas, el MPA tiene unos efectos citostáticos más potentes en los linfocitos que en otras células.

INDICACIONES EN FICHA TECNICA: MFM, en combinación con ciclosporina y corticosteroides, está indicado para la profilaxis del rechazo agudo de trasplante en pacientes sometidos a trasplante alogénico renal, cardíaco o hepático.

EFFECTOS ADVERSOS: Los efectos adversos más frecuentes son relativamente leves y dependientes de la dosis e incluyen citopenias, diarrea, dolor abdominal y náuseas. También se ha descrito hepatotoxicidad, incremento del riesgo de infecciones y desarrollo de neoplasias hematológicas y cutáneas.

3.2. Descripción del problema de salud

La nefritis lúpica afecta a más de la mitad de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). Se diagnostica mayoritariamente en mujeres en edad fértil, especialmente en la tercera década de la vida, y su presencia

aumenta la mortalidad y la morbilidad, entre otros motivos por el riesgo de enfermedad renal crónica con necesidad de tratamiento sustitutivo en alrededor de un 25% de los pacientes.

Ambas circunstancias (enfermedad potencialmente grave y pacientes jóvenes en edad fértil) condicionan la necesidad de instaurar precozmente un tratamiento adecuado en términos tanto de eficacia como de seguridad, que marcará el pronóstico a corto y largo plazo de nuestros pacientes.

La nefritis lúpica se debe clasificar según los datos de la biopsia renal. El diagnóstico anatomopatológico es clave para establecer el pronóstico y planificar el tratamiento. La clasificación vigente es la propuesta de forma conjunta por la *International Society of Nephrology (ISN)* y la *Renal Pathology Society (RPS)* en 2003 (*Weening et al, 2004*). En ella se diferencian seis clases según el estudio con microscopio óptico, inmunofluorescencia y microscopio electrónico (*Anexo I-Tabla 2*).

3.3. Tratamiento de la nefritis lúpica

La prednisona oral es el tratamiento de base habitual en la nefritis lúpica. Sin embargo, está bien establecido desde hace años que el tratamiento combinado con inmunosupresores es más eficaz que la monoterapia con corticoides (*Bansal et al, 19978*).

El tratamiento inmunosupresor en la nefritis lúpica se divide en 2 fases:

- Fase de inducción de la respuesta: tiene como objetivo la remisión precoz del brote renal y evitar la evolución a la cronicidad. Se consigue con un tratamiento inmunosupresor intensivo. Su duración será de tres a seis meses, o incluso más, si el paciente presenta todavía signos de actividad de la enfermedad en el riñón.

- Fase de mantenimiento de la respuesta, tiene como objetivo evitar el desarrollo de brotes renales durante la evolución y mantener la mejoría conseguida en la fase de inducción. En general, se lleva a cabo con un nivel de inmunosupresión menos intenso. Su duración no está definida, pero en general se mantiene el tratamiento al menos hasta dos años después de establecida la remisión.

El número y el tipo de fármacos inmunosupresores empleados, su dosis y su duración se deben decidir en función de las manifestaciones clínicas del paciente, del estado funcional renal, de las características histológicas observadas en la biopsia renal y de la evolución hacia una respuesta completa o parcial.

1. Clase I: La nefritis lúpica clase I es un hallazgo exclusivamente anatomopatológico, ya que los pacientes están asintomáticos desde el punto de vista clínico y analítico. No existe ninguna evidencia a favor de la práctica de una biopsia renal ni necesidad de tratamiento inmunosupresor.

2. Clase II: No existen datos con un nivel alto de evidencia científica acerca del tratamiento más adecuado de la nefritis lúpica clase II. En una revisión sistemática, se propone el tratamiento con glucocorticoides en pacientes con proteinuria significativa (>1-2 g/día a pesar de tratamiento renoprotector), sedimento activo, hipertensión arterial o deterioro de la función renal (*Mok et al, 2010*). La propuesta del Documento de Consenso SEMI-SEN en estos casos es tratamiento esteroideo (hasta 0,5 mg/kg/día) de seis a 12 meses de duración, acompañado o no de inmunosupresores como ahorradores de corticoides (azatioprina o MFM) (RECOMENDACIÓN 2D).

3. Clases III (A y A/C) y IV (A y A/C): Las clases histológicas III y IV son las más graves y por ello requerirán de un tratamiento intensivo basado en la asociación de corticoides e inmunosupresores.

Tanto la ciclofosfamida como el MFM cuentan con evidencia científica suficiente para ser considerados de primera línea en el tratamiento de inducción de la nefritis lúpica proliferativa, con resultados similares en términos de eficacia. Existen varias revisiones sistemáticas y metanálisis donde se compara la ciclofosfamida (oral o en pulsos) con el MFM. En los primeros estudios, el MFM demostró ser más eficaz en la inducción de la remisión y en algunas variables compuestas como muerte o insuficiencia renal crónica terminal. Sin embargo, la conclusión de los metanálisis más recientes es que no se detecta inferioridad en ninguno de ellos (se compara índice de remisión, recidiva y evolución a ERC). Especialmente importante es el metanálisis realizado por el *Cochrane Renal Group* en el que se analizan 45 ECR con 2559 pacientes. Tampoco se detectaron diferencias en términos de

mortalidad, pero micofenolato demostró un número significativamente inferior de fallo ovárico/amenorrea y de alopecia (*Moore et al, 2006; Zhu et al, 2007; Walsh et al, 2007; Mak et al, 2009; Kamanamool et al, 2010; Lee et al, 2010; Henderson et al, 2013*).

En cuanto al micofenolato sódico con recubrimiento entérico, existen pocos estudios en los que se haya valorado su eficacia en pacientes con nefritis lúpica proliferativa, aunque los resultados son positivos y comparables a los de MFM (*Zeher et al, 2011; Mak et al, 2008; Kitiyakara et al, 2008*).

Finalmente, la elección de uno u otro inmunosupresor puede hacerse en función de otras variables como la raza, el nivel socioeconómico o la probabilidad de que cumpla el tratamiento prescrito. En cuanto a la raza y al origen étnico de los pacientes, cabe tener en cuenta que un subanálisis del estudio ALMS demostró que los pacientes de raza negra y los mestizos respondieron peor a la ciclofosfamida que al MFM. De igual modo, los pacientes latinoamericanos presentaron una mejor respuesta al MFM (*isenberg et al, 2010*)

En la fase de mantenimiento de respuesta, al menos cuatro metanálisis han concluido que no existen diferencias en cuanto a eficacia o aparición de efectos adversos entre MFM y azatioprina en el tratamiento de mantenimiento de la nefritis lúpica proliferativa (*Zhu et al, 2007; Lee et al, 2010; Maneiro et al, 2014; Feng et al, 2013*). En relación con los efectos adversos, ambos fármacos fueron también comparables, con la excepción de una mayor frecuencia de leucopenia en los pacientes tratados con azatioprina.

No existen datos fiables acerca de cuál es la duración óptima de la fase de mantenimiento de la nefritis lúpica proliferativa. En la mayoría de estudios aleatorizados el tratamiento inmunosupresor dura unos 3,5 años desde el inicio.

La recomendación del *Documento de Consenso SEMI-SEN* es:

- a. Tratamiento de inducción de respuesta:
 - i. En pacientes con nefritis lúpica clase III y IV se recomienda tratamiento con glucocorticoides (1A) acompañados de

ciclofosfamida (1B), MFM (1B) o micofenolato sódico con cubierta entérica (2C).

ii. En los casos con deterioro grave de función renal (creatinina sérica >3 mg/dl) o que muestren lesiones de necrosis fibrinoide o semilunas en la biopsia, se debe utilizar una pauta terapéutica que incluya la ciclofosfamida i.v. (2C).

iii. La raza del paciente, sus condiciones socioeconómica y la probabilidad de que cumpla el tratamiento prescrito son factores que deberían tenerse en cuenta a la hora de decidir entre una pauta terapéutica que incluya ciclofosfamida i.v. o micofenolato (NG).

b. Tratamiento de mantenimiento de respuesta

i. Una vez completado el tratamiento de inducción y habiendo alcanzado la respuesta al menos parcial, se recomienda tratamiento de mantenimiento con dosis bajas de esteroides y MFM como primera opción frente a azatioprina (2A), o con micofenolato sódico con cubierta entérica (2D).

ii. La duración del tratamiento con micofenolato debe ser al menos, dos años una vez alcanzada la remisión (2C). La dosis de micofenolato debe ser progresivamente disminuida antes de su suspensión definitiva (2C).

4. Clase V. Existen pocos estudios que hayan analizado cuál es el tratamiento inmunosupresor más adecuado de la nefritis lúpica membranosa y, por tanto, el nivel de evidencia es, en general, bajo. Tampoco hay acuerdo en cuanto al grado de recomendación entre los documentos de consenso consultados.

a. Tratamiento de inducción de respuesta:

i. El grupo de trabajo KDIGO (*Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis*) da prioridad basada en la evidencia a ciclofosfamida y anticalcineurínicos (ciclosporina A y tacrolimus) con recomendación 2C, y deja MFM con recomendación 2D, aunque reconoce una eficacia similar frente a ciclofosfamida (ensayo ALMS) por no disponer en ese momento (2011) de datos a largo plazo.

ii. Por su parte, el *Documento de Consenso de la SEMI-SEN* equipara como tratamiento de primera línea ciclofosfamida, MFM y ciclosporina (1B).

iii. Ambos grupos coinciden que los pacientes con nefritis lúpica clase V que presenten en la biopsia criterios de nefritis lúpica clases III o IV coexistentes, sean tratados como se indica para estos últimos tipos (2C).

b. Tratamiento de mantenimiento de respuesta:

i. Una vez completado el tratamiento de inducción y habiendo alcanzado respuesta al menos parcial, se recomienda tratamiento de mantenimiento con dosis bajas de esteroides y una de las siguientes opciones (2B): MFM, anticalcineurínicos o azatioprina.

ii. La duración del tratamiento de mantenimiento será similar a lo descrito para las clases III y IV.

4. Justificación del uso de MFM en la nefritis lúpica

4.1. Uso de MFM en nefritis lúpica en condiciones diferentes a las autorizadas

Actualmente el MFM y ácido micofenólico son una alternativa útil y eficaz como inductor a la remisión y tratamiento de mantenimiento en la nefritis lúpica, de eficacia similar a ciclofosfamida como tratamiento de referencia. El uso de ciclofosfamida como inmunosupresor en los pacientes con nefritis lúpica, siendo mayoritariamente pacientes jóvenes y en edad fértil, presupone asumir un potencial tóxico a nivel gonadal, que no ocurre con micofenolato.

El perfil de seguridad de MFM es mejor que la ciclofosfamida y no tiene tanto riesgo de toxicidad hematológica como la azatioprina. Las principales guías de uso clínico (EULAR, KDIGO, SEMI, SEN) lo recomiendan como primera línea en el tratamiento inductor a la remisión de la nefritis lúpica (*Ruiz-Irastorza et al, 2012; Radhakrishnana et al, 2012; EULAR/ERA-EDTA, 2012*).

4.2. Principales alternativas terapéuticas

Ciclofosfamida (CFM):

Tratamiento de referencia para la inducción a la remisión en nefritis lúpica clase III, IV y V.

La CFM es un profármaco que se activa en el hígado y, por tanto, algunos inductores o inhibidores hepáticos son susceptibles de aumentar o disminuir su acción y/o toxicidad. No debe usarse en el embarazo ya que es teratógena (al menos cuando se utiliza en el primer trimestre) y se secreta con la leche materna. Está encuadrada en la categoría D de la FDA (riesgo demostrado, evitar si existe otra alternativa).

Los efectos adversos más frecuentes (en más del 10% de los casos) son alopecia (50% reversible), esterilidad (puede ser irreversible), amenorrea, trastornos digestivos transitorios (náuseas, vómitos, diarrea, mucositis, anorexia), cistitis aguda hemorrágica, trastornos hematológicos (fundamentalmente trombocitopenia y anemia, especialmente si se asocia a alopurinol, y generalmente reversibles). Otros menos frecuentes: sofocación, cefalea, dermatitis, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), necrosis tubular aguda, congestión nasal, insuficiencia cardíaca, fibrosis pulmonar, colitis hemorrágica, infecciones y cáncer por la inmunosupresión, etc... (*Fraiser et al, 1991*)

No se debe sobrepasar una dosis acumulada de 10 g de CFM para minimizar el riesgo de toxicidad ovárica. Se recomienda el uso de análogos de GnRh para preservar la función ovárica, especialmente en menores de 35 años.

Para disminuir su toxicidad y dosis acumulada se recomienda la vía parenteral, con dos esquemas principales de tratamiento:

- Pauta Euro-Lupus: 500 mg iv cada 15 días x 6 dosis, seguido de mantenimiento con azatioprina o micofenolato.
- Pauta NIH 500-1000 mg/m² mensual x 6 meses, seguido de mantenimiento con azatioprina o micofenolato.

Azatioprina (AZT)

Tratamiento inmunosupresor para la fase de mantenimiento de respuesta. Dosis: 1,5 y 2 mg/Kg/día. Durante un mínimo de dos años tras alcanzar la remisión.

Dos ensayos clínicos aleatorizados (MAINTAIN y ALMS) demuestran una eficacia similar entre AZT y MFM, con efectos adversos similares (*Morris et al, 2013*), excepto una mayor frecuencia de leucopenia en el grupo tratado con AZT en el estudio MAINTAIN (*Houssiau et al, 2010*) y una mejor respuesta clínica de MFM frente a AZT en el estudio ALMS (*Appel et al, 2009*).

La toxicidad de AZT se relaciona predominantemente con la actividad de la tiopurinametiltransferasa. Hasta un 11% de la población presenta una actividad baja de esta enzima (*Lennard et al, 1989*), pero es importante tener en cuenta que los pacientes con actividad TPMT normal puede presentar importantes efectos adversos.

Los efectos adversos más frecuentes, a las dosis utilizadas son la intolerancia gastrointestinal, mielosupresión e infecciones (*Huskisson, 1984*).

Los síntomas gastrointestinales aparecen en un 20% de los pacientes, Los más frecuentes son anorexia, náuseas y vómitos. Aunque estos efectos adversos pueden obligar a suspender el fármaco (10%), suelen mejorar o resolverse al reducir la dosis.

Las alteraciones hematológicas son dosis-dependientes, siendo las más frecuentes la leucopenia (25% de los pacientes) y la trombocitopenia (5%), aunque también se han descrito casos de aplasia medular.

Las infecciones aparecen en un 10% aproximadamente de los pacientes tratados con AZT. Las de origen bacteriano suelen desarrollarse en pacientes neutropénicos. Las de etiología viral, especialmente herpes zoster, ocurren hasta en un 6% y pueden producirse reactivaciones de hepatitis crónicas víricas.

5. Posicionamiento terapéutico con MFM en la nefritis lúpica

5.1. Criterios de inclusión de pacientes

CRITERIO 1: Tratamiento de inducción en pacientes con nefritis lúpica clases III y IV, en los siguientes casos:

- a. CFM contraindicada
- b. Resistencia a CFM en un ciclo previo de inducción
- c. Riesgo de toxicidad por CFM inaceptable por dosis acumulada o aparición de efectos adversos en ciclo previo.
- d. Riesgo de toxicidad por CFM no asumible por las características del paciente (por ejemplo, edad fértil y deseo de descendencia)
- e. Pacientes de raza negra, mestizos y latinoamericanos

CRITERIO 2: Tratamiento de inducción en pacientes con nefritis lúpica clase V, en los siguientes casos:

- a. CFM y anticalcineurínicos contraindicados
- b. Resistencia a CFM y anticalcineurínicos en un ciclo previo de inducción
- c. Riesgo de toxicidad por CFM o anticalcineurínicos inaceptable por dosis acumulada en caso de CFM o aparición de efectos adversos en ciclo previo.
- d. Riesgo de toxicidad por CFM no asumible por las características del paciente (por ejemplo, edad fértil y deseo de descendencia)
- e. Pacientes de raza negra, mestizos y latinoamericanos
- f. Pacientes con nefritis lúpica clase V que presenten en la biopsia criterios de nefritis proliferativa coexistente, en los que CFM no sea aconsejable por cualquiera de los motivos previos.

CRITERIO 3: Tratamiento de mantenimiento en pacientes con nefritis lúpica clase III, IV o V, una vez completado el tratamiento de inducción y habiendo alcanzado la respuesta al menos parcial.

CRITERIO 4: Nefritis lúpica clase II con proteinuria significativa (>1 g/día a pesar de tratamiento renoprotector), sedimento activo, hipertensión arterial o deterioro de la función renal, como ahorrador de esteroides, en pacientes intolerantes, resistentes o con toxicidad previa por azatioprina.

5.2. Criterios de exclusión de pacientes

Pacientes con contraindicaciones para la toma de MFM:

- Hipersensibilidad a MFM o al ácido micofenólico o a alguno de los excipientes.
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia

6. Protocolo de tratamiento

6.1. Posología y forma de administración

El inicio de dosificación no varía si se trata del tratamiento en fase de inducción o de mantenimiento. Se debe iniciar con dosis de 1 g/día por vía oral (repartido en dos dosis) en la forma de MFM o 720 mg (repartido en dos dosis) en la forma de micofenolato sódico con cubierta entérica. Estas dosis se irán incrementando progresivamente, en dos semanas, para alcanzarla dosis máxima de 3 g/día de MMF o 2160 mg /día de MPA.

Una vez alcanzada la remisión se recomienda mantener el fármaco durante un mínimo de dos años con dosis entre 1,5-2 g /día de MMF o 1080-1440 mg /día de MPA. Posteriormente se disminuirá la dosis de forma progresiva antes de la suspensión definitiva, siempre que la enfermedad no este activa.

6.2. Información y obtención del consentimiento informado

En todos los casos en los que se indique el tratamiento con MFM se comunicará e informará al paciente de la posibilidad de tratamiento y sus alternativas, se le presentará el documento de **Solicitud de uso de Micofenolato Mofetilo en Nefritis Lúpica** (Anexo 2) y el **Consentimiento Informado para tratamiento con medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas** (Anexo 3), obteniendo la firma de ambos de

acuerdo con el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

7. Seguimiento y recomendaciones de monitorización

Para su monitorización se recomienda una analítica basal con hemograma, bioquímica y perfil hepatorenal. Hemograma y bioquímica semanal el primer mes, quincenal el segundo mes y posteriormente cada 6-8 semanas.

CRITERIOS DE RESPUESTA:

- Respuesta parcial:
 - En pacientes con proteinuria basal $\geq 3,5$ g/24 h, descenso de proteinuria $< 3,5$ g/24 h.
 - En pacientes con proteinuria basal $< 3,5$ g/24 h, reducción de la proteinuria en $> 50\%$ en comparación con la inicial.
 - En ambas situaciones estabilización ($\pm 25\%$) o mejoría de filtrado glomerular respecto a valores iniciales.
- Respuesta completa:
 - Filtrado glomerular ≥ 60 ml/min/1,73 m² (o descenso a valores iniciales o $\pm 15\%$ del valor basal en aquellos con filtrado glomerular < 60 ml/min/1,73 m²),
 - Proteinuria $\leq 0,5$ g/24h,
 - Sedimento inactivo (≤ 5 hematíes, ≤ 5 leucocitos, 0 cilindros hemáticos) y albúmina sérica > 3 g/d
- Fracaso terapéutico: cuando exista falta de respuesta o recidiva.

CRITERIOS DE RESISTENCIA: La resistencia al tratamiento se define como la ausencia de respuesta total o parcial de la afección renal tras haber completado la fase de inducción.

CRITERIOS DE RECIDIVA: Reaparición de signos de actividad renal tras haber inducido una respuesta parcial o completa.

8. Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a los contenidos de este protocolo.

9. Bibliografía

- Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 1103-12.
- Bansal VK, Beto JA. Treatment of lupus nephritis: a metaanalysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis.* 1997; 29: 193-9.
- Feng L, Deng J, Huo DM, Wu QY, Liao YH. Mycophenolate mofetil versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis: a meta-analysis. *Nephrology* 2013; 18(2): 104-10.
- Fraiser LH, Kanekal S, Kehrer JP. Cyclophosphamide toxicity. Characterising and avoiding the problem. *Drugs* 1991; 42 (5): 781-95.
- Henderson L, Masson P, Craig JC, Flanc RS, Roberts MA, Strippoll GF, Webster AC. Induction and maintenance treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2013; 61(1):74-87.
- Houssiau FA, D’Cruz D, Sangle S, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 2083-9.
- Huskisson EC. Azathioprine. *Clin Rheum Dis* 1984; 10 (2): 325-32.
- Isenberg D, Appel GB, Contreras G, et al. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatology.* 2010; 49: 128-40.
- 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* doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201940.
- Kamanamool N, McEvoy M, Attia J, et al. Efficacy and adverse events of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction therapy of lupus nephritis. Systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2010; 89: 227-35.
- Kitiyakara C, Ophascharoensuk V, Changsirikulchai V, et al. Treatment of lupus nephritis and primary glomerulonephritis with enteric-coated mycophenolate sodium. *Clin Nephrol.* 2008; 69: 90-101.
- Lee YH, Woo JH, Choi SH, et al. Induction and maintenance therapy for lupus nephritis: a systematic review and metaanalysis. *Lupus.* 2010; 19: 703-10.

- Lennard L, Van Loon JA, Weinshilboum RM. Pharmacogenetics of acute azathioprine toxicity: relationship to thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46 (2): 149-54.
- Mak A, Cheak AAC, Tan JYS, et al. Mycophenolate mofetil is as efficacious as, but safer than, cyclophosphamide in the treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis and meta-regression. *Rheumatology*. 2009; 48: 944-52.
- Mak SK, Lo KY, Lo MW, et al. Efficacy of enteric-coated mycophenolate sodium in patients with active lupus nephritis. *Nephrology*. 2008; 13: 331-6.
- Maneiro JR, Lopez-Canoa N, Salgado E, Gomez-Reino JJ. Maintenance therapy of lupus nephritis with mycophenolate or azathioprine: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology* 2014; 53/5: 834-8.
- Mok CC, Cheung TT, Lo WH. Minimal mesangial lupus nephritis: a systematic review. *Scand J Rheumatol*. 2010; 39: 181-9.
- Moore RA, Derry S. Systematic review and meta-analysis of randomised trials and cohort studies of mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther*. 2006; 8: R182.
- Morris HK, Canetta PA, Appel GB. Impact of the ALMS and MAINTAIN trials on the management of lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Jun; 28(6):1371-6.
- Radhakrishnan J, Cattran DC. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the guidelines--application to the individual patient. *Kidney Int*. United States; 2012 Oct; 82(8): 840-56.
- Ruiz-Irastorza G, Espinosa G, Frutos M a., Jiménez Alonso J, Praga M, Pallarés L, et al. Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. *Rev Clínica Española*. SEGO; 2012; 212(3): 147.e1-147.e30.
- Treatment of lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD002922.
- Walsh M, James M, Jayne D, et al. Mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007; 2: 968-75.
- Weening JJ, D'Agati VD. The Classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus Revisited. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15: 241-50
- Zeher M, Doria A, Lan JL, et al. Efficacy and safety of enteric coated mycophenolate sodium (EC-MPS) in combination with two corticosteroids regimens for the treatment of lupus nephritis flare---Results of the MYLUPUS Study. *Lupus*. 2011; 20: 1484-93.
- Zhu B, Chen N, Lin Y, et al. Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22: 1933-42.

Anexo I. Tablas

Tabla 1: Niveles de calidad y grados de recomendación utilizados	
Nivel de calidad de la evidencia:	
	A = alto; B = moderado; C = bajo; D = muy bajo
Grado de recomendación:	
	1 = fuerte; 2 = débil; NG = no graduado
Referencias. SISTEMA GRADE.	
<ul style="list-style-type: none"> • Guyatt GH, Oxman AD, Visit GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of re commendations. <i>BMJ</i>. 2008; 336: 924-6. • Uhlig K, Macleod A, Craig J, et al. Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). <i>Kidney Int</i>. 2006; 70: 2058-65. • Quereda C, Barrio V, Gracia López F. Jerarquización del conocimiento científico. El sistema GRADE. <i>Nefrología Suplemento Extraordinario</i>. 2009; 29: 7-14. 	

Tabla 2: Clasificación de la nefritis lúpica según ISN/RPS (2003)
Clase I. Nefritis lúpica mesangial mínima: glomérulos normales con microscopia óptica, pero mínimos depósitos mesangiales en inmunofluorescencia
Clase II. Nefritis lúpica proliferativa mesangial: hiper celularidad y expansión mesangial leve, en la microscopia óptica, con depósitos mesangiales en la inmunofluorescencia; puede haber depósitos subepiteliales o subendoteliales en inmunofluorescencia o en microscopia electrónica
Clase III. Nefritis lúpica focal^a: lesiones en <50% de los glomérulos con lesiones de tipo endocapilar o extracapilar, con depósitos subendoteliales, con o sin afectación del mesangio. Pueden existir lesiones activas (A) o crónicas (C), por lo que se subdividen en: <ul style="list-style-type: none"> - Clase III (A): lesiones activas (nefritis lúpica proliferativa focal) - Clase III (A/C): lesiones activas y crónicas (nefritis lúpica proliferativa focal y esclerosante) - Clase III (C): lesiones crónicas inactivas con cicatrices (nefritis lúpica esclerosante focal)
Clase IV. Nefritis lúpica difusa^a: lesiones en ≥50% de los glomérulos, con depósitos difusos subendoteliales, con o sin alteraciones mesangiales. Pueden tener lesiones A o C. Además, las lesiones pueden ser segmentarias (S: cuando ≥50% de los glomérulos afectados tienen menos de la mitad del ovillo con lesiones) o globales (G: cuando ≥50% de los glomérulos afectados tienen más de la mitad del ovillo con lesiones) En esta clase se incluyen los depósitos «en asas de alambre». Se subdivide en: <ul style="list-style-type: none"> - Clase IV-S (A): lesiones segmentarias activas (nefritis lúpica proliferativa segmentaria difusa) - Clase IV-G (A): lesiones globales activas (nefritis lúpica proliferativa global difusa) - Clase IV-S (A/C): lesiones segmentarias activas y crónicas (nefritis lúpica esclerosante y proliferativa segmentaria difusa) - Clase IV-G (A/C): lesiones globales activas y crónicas (nefritis lúpica esclerosante y proliferativa global difusa) - Clase IV-S (C): lesiones segmentarias crónicas (nefritis lúpica esclerosante segmentaria difusa) - Clase IV-G (C): lesiones globales crónicas (nefritis lúpica esclerosante global difusa)
Clase V. Nefritis lúpica membranosa: engrosamiento de la membrana basal glomerular con depósitos inmunes de forma global o segmentaria en la vertiente subepitelial de la membrana basal; se puede asociar con expansión mesangial. Puede aparecer en combinación con las clases III o IV. También puede tener un avanzado grado de esclerosis. Muy similar a las formas idiopáticas en las fases iniciales
Clase VI. Nefritis lúpica esclerosada: con afectación de más del 90% de los glomérulos, sin actividad residual
^a Proporción de glomérulos con lesiones activas o esclerosadas.
^a Proporción de glomérulos con semilunas y/o necrosis fibrinoide.

Nefrología 2012; 32 (Suppl.1):1-35

Anexo II

SERVICIO DE

INFORME MÉDICO DE SOLICITUD DE MEDICAMENTOS MICOFENOLATO MOFETILO EN NEFRITIS LÚPICA

Adhiera la etiqueta con los datos del paciente o rellene espacios		
NºP.C:	CAMA:	EDAD:
APELLIDOS:		
NOMBRE:		
NºSS	FNAC:	SEXO

Paciente diagnosticado de NEFRITIS LUPICA para el que se solicita el uso de MICOFENOLATO MOFETILO en condiciones de uso diferentes a las autorizadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

El uso de este tratamiento está justificado al no existir alternativa terapéutica para el paciente y se ajusta al protocolo asistencial validado en la sesión de de 2015 de la Comisión Regional de Farmacia y productos Sanitarios.

Se adjunta informe de especialista hospitalario acreditativo de dicho diagnóstico.

Se adjunta consentimiento informado del paciente, o en su caso de su representante legal.

CRITERIOS NECESARIOS: (debe cumplir un criterio)

CRITERIO 1: Nefritis lúpica clases III y IV (tratamiento de inducción)

CRITERIOS ADICIONALES (debe cumplir al menos 1):

- Ciclofosfamida contraindicada: resistencia, dosis acumulada o efectos adversos graves en ciclo previo.
- Recidiva tras tratamiento con CFM
- Raza negra, mestiza o latinoamericana (mejor respuesta a MFm en este grupo)
- Paciente en edad fértil y deseo de descendencia

CRITERIO 2: Nefritis lúpica clase V (tratamiento de inducción)

CRITERIOS ADICIONALES (debe cumplir al menos 1):

- CFM y anticalcineurínicos contraindicados: resistencia, dosis acumulada o efectos adversos*
- Recidiva tras CFM y anticalcineurínicos
- Raza negra, mestiza o latinoamericana (mejor respuesta a MFm en este grupo)
- Paciente en edad fértil y deseo de descendencia
- CFM desestimada* y riesgo de toxicidad por anticalcineurínicos (HTA, descenso del filtrado glomerular, hipopotasemia, testones tubulointersticiales, dificultad de control de niveles, osteopenia y/o hipercalcemia)

CRITERIO 3. Nefritis lúpica clase III, IV o V (tratamiento de mantenimiento)

CRITERIO 4. Nefritis lúpica clase II con intolerancia o resistencia a azatioprina

DATOS DE LA PRESCRIPCIÓN:

Dosis: Pauta de tratamiento: Duración estimada tratamiento:.....

Tiempo máximo en el que se debería iniciar el tratamiento: días.

Facultativo prescriptor

Fecha:

Nombre y apellidos:

Nº colegiado:

CIAS:

Fdo (nombre completo o sello):

Anexo III

	ETIQUETA IDENTIFICATIVA	
	Nº Hª.: 1º APELLIDO: 2º APELLIDO: NOMBRE: Dirección: Fecha de nacimiento:	Nº S.S.: Sexo: Edad: Teléfono:
SERVICIO DE		
AUTORIZACIÓN PARA TRATAMIENTO CON MEDICAMENTOS EN CONDICIONES DIFERENTES A LAS AUTORIZADAS		
<p>Yo, D./Dª., como paciente o como representante de D., en pleno uso de mis facultades, libre y voluntariamente DECLARO QUE HE COMPRENDIDO ADECUADAMENTE la información que me ha sido facilitada, en virtud de los derechos que marca la LEY DE AUTONOMÍA DEL PACIENTE, y en consecuencia, AUTORIZO a Dr./a/es., para que me sea prescrito el tratamiento con el medicamento en condiciones diferentes a las autorizadas en España. He aclarado todas mis dudas en entrevista personal con el Dr./a.</p> <p>Estoy satisfecho/a con la información que se me ha proporcionado (Beneficios, Riesgos, Alternativas) y entiendo que este documento puede ser REVOCADO por mí en cualquier momento, antes de la realización del tratamiento. Se me entrega copia de este documento.</p> <p>Para que así conste, firmo el presente documento después de leído</p> <p style="text-align: center;">Murcia, de de 20.....</p> <p>Firma del paciente Firma del representante legal Firma del médico que informa</p> <p>D.N.I.: D.N.I.: Nº colegiado</p>		
<p>Sólo en caso de revocación del consentimiento</p> <p>D./Dª. con D.N.I., paciente/representante, no doy la autorización para la realización de este tratamiento, o revoco el consentimiento previo, si lo hubiere otorgado. Esta decisión la tomo pese a haber sido informado suficientemente de los importantes riesgos a que me someto al no ser tratado.</p> <p style="text-align: center;">Firma:</p> <p style="text-align: center;">Murcia, de de 20.....</p>		
<p>RIESGOS PERSONALIZADOS</p> <p>Derivados de la situación particular de cada paciente para someterse a este tratamiento.</p> <p>Por mi situación actual (diabetes, obesidad, hipertensión, anemia, edad avanzada puede aumentar la frecuencia o la gravedad del riesgo o complicaciones.</p> <p>También me ha explicado la necesidad de advertir de mis posibles alergias medicamentosas, alteraciones de la coagulación, enfermedades cardiopulmonares, existencia de prótesis, marcapasos, medicaciones actuales o cualquier otra circunstancia.</p>		
INFORMACIÓN AL DORSO ...		03.26.2

MM - 426

<p>¿EN QUE CONSISTE EL TRATAMIENTO CON MEDICAMENTOS EN CONDICIONES DIFERENTES A LAS AUTORIZADAS?</p> <p>Los tratamientos con medicamentos "en condiciones diferentes a las autorizadas" están contemplados en el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, que regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.</p> <p>Se entenderá por medicamentos "en condiciones diferentes a las autorizadas": el uso de medicamentos en condiciones o indicaciones distintas de las incluidas en la ficha técnica autorizada por la Agencia Española del Medicamento. Dicha utilización tendrá carácter excepcional y se limitará a las situaciones en las que se carezca de las alternativas terapéuticas autorizadas para un determinado paciente.</p> <p>FINALIDAD DEL TRATAMIENTO CON MEDICAMENTOS EN CONDICIONES DIFERENTES A LAS AUTORIZADAS.</p> <p>Su médico considera que, en su caso concreto, la administración del medicamento para el que se solicita este consentimiento, puede ser beneficioso para su salud.</p> <p>RIESGOS DEL TRATAMIENTO CON MEDICAMENTOS EN CONDICIONES DIFERENTES A LAS AUTORIZADAS.</p> <p>Su médico le habrá informado de las características del fármaco, sus potenciales efectos beneficiosos así como los riesgos conocidos de su utilización.</p> <p>CONSECUENCIAS RELEVANTES O DE IMPORTANCIA.</p> <p>Usted debe ser consciente que cuando se usa un fármaco que no está autorizado para la indicación específica, puede existir un mayor riesgo de desarrollar efectos adversos inesperados no descritos previamente.</p> <p>CONTRAINDICACIONES.</p> <p>Su médico ha valorado y le ha informado de las potenciales contraindicaciones que tiene el uso del fármaco en condiciones diferentes a las autorizadas.</p> <p>ALTERNATIVAS AL PROCEDIMIENTO.</p> <p>Su médico ha entendido que no existe ninguna alternativa terapéutica autorizada para su enfermedad, motivo por el que ha optado por ofrecerle el tratamiento con el fármaco en condiciones diferentes a las autorizadas.</p>	<p>SERVICIO DE ...</p> <p>RIESGOS PERSONALIZADOS</p> <p>Devidos de la situación particular de cada paciente para someterse a este tratamiento. Por su situación actual (diabetes, hipertensión, anemia, etc.) ...</p> <p>... puede aumentar la frecuencia o la gravedad del riesgo o complicaciones. También se ha explicado la necesidad de evitar de sus posibles efectos secundarios. Situaciones de la coagulación, enfermedades cardiovasculares, existencia de procesos malignos, medicamentos actuales o cualquier otro tratamiento.</p>
<p>03.28.3</p> <p>INFORMACIÓN AL DORSO ...</p>	<p>03.28.3</p>