

Tratamiento de la Nefropatía Lúpica: Evidencias actuales

Vanina V. Vázquez

Servicio de Nefrología y Trasplante, Instituto de Investigaciones Médicas "A. Lanari",
Universidad de Buenos Aires, Argentina

RESUMEN

La Nefropatía Lúpica (NL) es una severa manifestación del Lupus Eritematoso Sistémico (LES), en especial la forma proliferativa difusa de la NL (GNPD), la cual lleva consigo el peor pronóstico. La NL influye sobre la morbimortalidad de los pacientes lúpicos, con un impacto negativo sobre la sobrevida del paciente. El tratamiento de elección para la NL severa en las últimas décadas, ha sido el uso de pulsos de Ciclofosfamida Endovenosa (CFDev) y corticoides via oral, basado en sus efectos inhibitorios sobre el sistema inmune. Esta combinación ha demostrado tener superior eficacia para el tratamiento de la NL en el seguimiento a largo plazo, comparada con el uso de corticoides solos, pero se asocia a serias limitaciones. Efectos adversos (principalmente toxicidad gonadal y de médula ósea, riesgo elevado de infecciones severas) y tolerabilidad de la CFD, fallo de tratamiento, alta incidencia de recaídas renales y diferencias étnicas entre grupos tratados, han conducido al uso de nuevas y potenciales terapéuticas en la NL (tales como Micofenolato u otras opciones). El objetivo de esta revisión, es la actualización del manejo de la NL severa, sobre las bases de los resultados de estudios controlados, randomizados y confiables disponibles en la actualidad.

ABSTRACT

Lupus Nephritis (LN) is a severe manifestation of Systemic Lupus Erythematosus, specially diffuse proliferative lupus glomerulonephritis (DPGN), which has itself the worst outcome. The LN affects LES morbi-mortality with a negative impact on patient survival. The "gold standard" therapy for severe LN in last decades, has been the use of pulses of Intravenous Cyclophosphamide (IVC) and oral corticosteroids, based on their inhibitory effects on the immune system. This combination has demonstrated superior efficacy for the treatment of LN compared to corticosteroid therapy alone, on long-term follow-up, but it has serious limitations. Adverse effects (mainly gonadal and bone marrow toxicity and increased risk of severe infections) and tolerability of the Cyclophosphamide, therapy failure, high rate of renal relapse and ethnic differences between groups of treatment, have resulted in the use of new potential therapies for LN (as Micophenolate and others options).

The aim of this review is an update on the management of severe LN, on the basis of the results of controlled, randomized trials available currently.

INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune que puede afectar múltiples órganos, siendo el más comprometido, el riñón. La lesión renal es frecuente, más del 50% de los pacientes con LES tienen compromiso renal clínicamente evidenciable durante el curso de la enfermedad y esto se asocia con aumento de la morbimortalidad⁽¹⁾. Entre los 6 tipos histológicos de lesión renal, la Glomerulonefritis Proliferativa Difusa (GNPD) tipo IV⁽²⁾, lleva consigo el peor pronóstico, con una incidencia de progresión a la Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT) de 11 a 48% a los 5 años del diagnóstico. Aún hoy, a pesar de los avances en el conocimiento molecular de la fisiopatogenia de la Nefropatía Lúpica (NL) y de la disponibilidad de drogas inmunosupresoras eficaces en el tratamiento, la NL impacta negativamente en la sobrevida de los pacientes lúpicos (a 10 años de seguimiento, la sobrevida renal es de 88% en pacientes con compromiso renal y 94% en aquellos sin lesión del riñón)⁽¹⁾.

La elección del tratamiento adecuado en algunos pacientes puede ser controvertido y de difícil decisión: aún no está claro que los tratamientos disponibles prevengan la IRCT a muy largo plazo y existen conceptos que en la actualidad no están definidos consensuadamente, como por ejemplo, la definición de Remisión (tan variable entre los diferentes trabajos), el tiempo óptimo esperable para alcanzar la misma, la evolución a largo plazo de la NL según diferentes esquemas de tratamiento y el debate sobre las drogas de elección en las fases de inducción o de mantenimiento del tratamiento de la NL. De todas formas, la sobrevida renal indudablemente ha mejorado con respecto al pasado.

En la actualidad el manejo de la NL incluye el uso de inmunosupresión no específica con corticoides asociado a drogas citotóxicas, con el entendimiento de que estas últimas deben ser usadas en forma secuencial para lograr en una primera etapa llamada "Fase de Inducción", la remisión de la NL (o sea revertir el proceso inflamatorio inmune, generalmente con inmunosupresión intensa y por pocos meses) y luego, en la llamada "Fase de Mante-

nimiento", sostener la remisión, prevenir las recaídas y la evolución hacia la IRCT y lograr por lo tanto menor mortalidad con un tratamiento más prolongado en el tiempo (adecuando la inmunosupresión para sostener eficacia con mínima toxicidad).

Hacia fines de la década del 70 y principio de los 80, el uso combinado de corticoides y ciclofosfamida vía oral (CTX vo), se consideró el tratamiento de elección de la NL, luego de estudios comparativos entre esta combinación y el uso de corticoides solos⁽¹²⁾. Estos primeros estudios de adición de CTX vo al tratamiento con corticoides, si bien no demostraron luego de 4 años de seguimiento, un beneficio de la CTX sobre la mortalidad o progresión en pacientes con ya avanzada enfermedad renal, sí evidenciaron una menor recurrencia clínica de la NL⁽³⁻⁴⁾. Posteriormente se asoció la frecuencia de recaídas con pronóstico de progresión⁽⁵⁾. Debido a la elevada toxicidad por exposición continua a altas dosis de CTX por largo tiempo (especialmente la toxicidad sobre vejiga, médula ósea y ovario), se optó por el uso de ésta por vía endovenosa (ev), en forma de pulsos intermitentes (en dosis de 0.75-1 gr/m² superficie corporal), logrando menor dosis acumulativa sin pérdida de efectividad.

Los primeros estudios realizados en los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (NIH) usando esta modalidad, en 1986, evaluaron la función renal (FR) en un importante grupo de pacientes con NL activa que habían recibido distintos esquemas de tratamiento (estos fueron estudios aleatorizados, con seguimiento a largo plazo, media 7 años) y concluyeron que solo aquellos que habían recibido CTX ev más prednisona vo, presentaban menor riesgo de evolucionar a IRCT (aún en pacientes con riesgo elevado, por presentar lesiones histológicas de cronicidad al inicio del tratamiento) y pocas complicaciones graves, comparado con el uso de altas dosis de prednisona vo sola⁽⁶⁾. En un análisis posterior, en 1991, Steinberg y col. realizaron un estudio aleatorizado, con diferentes esquemas de tratamiento: prednisona vo en altas dosis por 6 meses vs CTX vo (hasta 2 mg/Kg peso/día) vs Azatioprina (Aza) vo (hasta 2 mg/k/d) sola o en asociación con CTX vo (1 mg/k/d) o ev (hasta 1 g/m² superf.corp.). Todos los esquemas mencionados se asociaron con prednisona vo en bajas dosis. En la evolución inicial, el grupo tratado con CTX ev presentó mejoría en la histología renal y en el seguimiento a más largo plazo (200 meses), mayor sobrevida renal comparado con corticoides solos. La sobrevida renal en el grupo tratado con Aza, no fue mejor que con corticoides solamente⁽⁷⁾. Por lo tanto, la CTX ev previno la IRCT más eficazmente, con efectos adversos menos graves. Desde entonces, los protocolos realizados por NIH utilizaron esquemas ev.

En el segundo estudio más importante realizado en NIH, Boumpas y col.⁽⁸⁾ evaluaron y compararon el uso de Metilprednisolona (MP) sola (en 6 pulsos mensuales de 1 g/m² superf.corp.) versus 2 grupos de tratamiento con CTX ev (6 pulsos mensuales vs 6 pulsos mensuales seguido de pulsos trimestrales por 30 meses) en pacientes con GNPD severa (creatinina plasmática 1,6 -2 mg/dl), demostrando menor probabilidad de duplicar la creatinina en el gru-

po tratado con CTX en curso prolongado (15% de probabilidad de duplicar la creatinina en seguimiento a 5 años vs 48 % en grupo tratado con MP solamente). También se observó mayor frecuencia de recaídas en grupo tratado con CTX en curso corto.

Años más tarde, un interesante estudio comparó el uso de pulsos ev de MP y CTX, cada una de ellas sola o combinadas, y se observó que los corticoides en pulsos ev solos son menos eficaces en lograr la remisión de la NL severa y en evitar la progresión de la enfermedad renal crónica⁽⁹⁾. Luego de 11 años de seguimiento⁽¹⁰⁾, ningún paciente tratado con MP más CTX en pulsos ev presentó IRCT pero sí la mayor incidencia de efectos adversos a corto plazo (considerar que la MP se utilizó en dosis aproximada de 1 gr por mes por 12 meses). De estos estudios ha surgido la utilidad de la combinación de pulsos de corticoides y CTX. La evidencia de la superioridad de esta combinación (corticoides y drogas citotóxicas, especialmente la CTX) ha sido evaluada en 3 meta-análisis confiables, sobre 19 estudios controlados prospectivos que agrupan 440 pacientes con NL grave según una revisión del manejo de la NL publicada recientemente⁽¹¹⁾: la asociación ha demostrado ser estadísticamente más beneficiosa sobre la progresión de la enfermedad renal, así como también sobre la mortalidad. El primero de estos meta-análisis, en 1984, evaluó 8 estudios (263 pacientes con NL) en los cuales los pacientes fueron tratados con prednisona, ya sea sola o asociada a CTX vo o Aza vo, siendo estos dos últimos grupos, los que evidenciaron menor deterioro de la FR, menor probabilidad de evolucionar a IRCT y menor mortalidad por causa renal⁽¹²⁻¹³⁾. Recientemente, Flanc y col.⁽¹⁴⁾ en su meta-análisis, seleccionaron 25 estudios (de 920 en total) controlados y aleatorizados, con 909 pacientes para su evaluación. La mayoría comparó CTX o Aza más corticoides vs corticoides solos, y observó que la combinación redujo significativamente el riesgo de duplicación de la creatinina, sin observarse impacto sobre la mortalidad total, pero con un aumento significativo del riesgo de fallo ovárico. El uso de plasmaféresis, en esta evaluación, no ofreció beneficios en la remisión clínica ni en la evolución renal, excepto una disminución más rápida del título de anticuerpo AntiDNA⁽¹⁵⁻¹⁶⁾.

Es de interés tener en cuenta, dentro de las complicaciones asociadas al uso de CTX, la elevada toxicidad ovárica (la misma alcanza entre 39 y 56% en diferentes estudios), considerando que una importante proporción de los pacientes son mujeres en edad fértil: la CTX produce alteraciones menstruales y menopausia precoz, sobre todo en mujeres mayores de 25 años, tratadas con CTX ev por más de 6 meses⁽¹⁷⁾. Actualmente, la población femenina con LES, es cada vez más reacia a recibir esta droga (sobre todo en altas dosis), considerando como prioridad su fertilidad (punto muy importante a tener en cuenta en la futura planificación familiar de estas pacientes).

Otro punto interesante a tener en cuenta cuando se evalúan los estudios disponibles en la actualidad, es la diversidad del grado de compromiso renal al momento del inicio del tratamiento y por lo tanto, de su resultado. En los grupos norteamericanos, la incidencia de alteración de la FR al

diagnóstico es mayor: alcanza a 2/3 de los pacientes en el estudio de Boumpas⁽⁸⁾, siendo algo menor en los grupos europeos (menos de 20%). Una causa de esta variabilidad podría estar justificada en la diferencia étnica entre ambos continentes, ya que en la actualidad se considera que los pacientes afroamericanos e hispanos con NL, presentan peor pronóstico, en cuanto a respuesta al tratamiento y progresión, ya que la NL parece ser más severa, comparada con la población caucásica u oriental⁽¹⁸⁻¹⁹⁻²⁰⁻²¹⁾. Otra causa podría estar en relación con el estado socioeconómico (de pobreza) de los pacientes con esta enfermedad. Cuando los estudios se refieren al grupo étnico hispano, debemos evaluar la población incluida dentro de ese adjetivo: por ejemplo, en Estados Unidos, en general se refiere a pacientes que comparten lengua y cultura comunes, oriundos de Texas y Méjico, mientras que en realidad, el término también engloba grupos raciales muy diferentes, como mestizos, indios aborígenes de Sudamérica, negros de Caribe o blancos caucásicos (con ascendencia europea, como una importante proporción de la población de nuestro país), por lo tanto, estudios epidemiológicos que definan mejor esta población serían de gran utilidad para referirnos a riesgo. Otra causa del mayor deterioro de la FR evidenciado en estos grupos podría estar vinculada con la evaluación más temprana de los pacientes con NL en Europa, donde la accesibilidad a los centros de salud especializados es más fácil, al funcionar como centros secundarios de derivación (y no terciarios, como en Estados Unidos, agravado por las grandes distancias geográficas). Esta diferencia podría justificar el desarrollo de estudios europeos que intentan utilizar esquemas inmunosupresores menos agresivos. En el estudio "Euro-Lupus Nephritis Trial"⁽²²⁾, se comparó, en 90 pacientes, el uso de CTX en lo que se llamó "bajas dosis" (pulsos de 500 mg cada 2 semanas, 6 aplicaciones, dosis acumulativa de 3 gr) vs "altas dosis" (6 pulsos mensuales, 0.5 -1 gr/m² SC, luego 2 dosis más trimestrales), luego ambos grupos continuaron con Aza como mantenimiento. En el seguimiento a 41 meses, no se evidenció diferencia significativa en frecuencia de fallo de tratamiento, probabilidad de remisión o recaída renal, observándose como única diferencia, una tendencia en el grupo de menor dosis, a presentar menores efectos adversos (incluyendo infecciones). En el seguimiento extendido a 6 años⁽²³⁾, permanecieron sin diferencias significativas en la evolución de la progresión (aunque los pacientes con FR alterada se asociaron a respuesta inicial más desfavorable). Un dato interesante que surge de este seguimiento a 73 meses, es la relación entre pacientes con buena evolución y la reducción de la proteinuria en un rango del 75% al sexto mes (valor predictivo positivo de buena evolución: 90%), sugiriendo que una respuesta temprana puede predecir una buena evolución a largo plazo. A pesar de que el estudio incluye relativamente pocos pacientes en cada grupo, podría alcanzar resultados clínicos promisorios a largo plazo, aunque el tratamiento con Aza como mantenimiento presentó en algunos trabajos, elevada tasa de recaídas: 35% a 5 años (24-25).

La toxicidad y la tolerabilidad a la CTX, sumada a la diferencia de eficacia de los tratamientos convencionales en

distintos grupos étnicos y frente a la posibilidad de recaídas, apoyado todo esto por el mejor conocimiento de la fisiopatología de la NL, motivó la búsqueda de nuevas terapéuticas, surgiendo así el uso de micofenolato (MF), un inhibidor de la síntesis de novo de las purinas, vía esencial para la síntesis de ADN en los linfocitos, entre otras acciones, actuando a través de su metabolito activo, el ácido micofenólico⁽²⁵⁾. Los primeros usos fueron experimentales en modelos de rata de NL y demostraron eficacia al demorar el deterioro de la FR y al aumentar la sobrevida, reduciendo la proteinuria y el daño histológico⁽²⁶⁻²⁷⁾.

Hasta la fecha se han realizado varios estudios controlados, aleatorizados y confiables, diseñados para evaluar el potencial del MF, en su forma mofetil, en la NL, algunos como esquema de inducción y otros, de mantenimiento (o ambos). Dentro de los estudios que utilizan esta droga en la fase de inducción, el realizado por Chan y col. se encuentra dentro de los pioneros en humanos, publicado en el año 2000 y actualizado en el 2005⁽²⁸⁻²⁹⁾. En este estudio se evaluó la eficacia del MF en el tratamiento de la inducción y mantenimiento de la NL severa, comparado con el uso secuencial de CTX vo seguida de Aza vo. Sesenta y dos pacientes (con GNPD, media de creatinina 1.28 ± 0.64 mg/dl, seguimiento de 63 meses) fueron aleatorizados para recibir inducción con MF (dosis 2 g/día durante 6 meses, luego reducción del 50 % de la dosis hasta el primer año), seguido de AZA vo versus CTX vo (dosis 2.5 mg/K/día) durante 6 meses, continuando con AZA vo. Ambos grupos completaron 2 años de tratamiento y se asoció prednisona vo al mismo. En el grupo MF, luego de evaluaciones preliminares sobre presencia de recaídas renales asociadas a reducción de dosis o al cambio a AZA, se continuó con MF solamente, con una reducción menor de la dosis en el primer año. La respuesta temprana no presentó diferencias significativas entre ambos grupos (remisión total 72% en el primer grupo vs 74% en el segundo) y en el seguimiento a largo plazo, la ausencia de leucopenia, alopecia y disminución del riesgo de amenorrea fue evidente en grupo MF, manteniéndose la creatinina estable en ambos grupos (sin diferencias estadísticamente significativas), con una leve tendencia en el grupo MF a mejorar el clearance de creatinina. La diferencia más notable estadísticamente fue la importante disminución del riesgo de cualquier infección y de hospitalización por esa causa (a pesar del uso de iguales dosis de corticoides en ambos grupos), lo que permite considerar el uso de MF como igualmente eficaz, más seguro y menos tóxico comparado con la CTX. La duplicación de la creatinina a 5 años, fue considerablemente menor que la observada en estudios con CTX, quizá, nuevamente asociado a factores étnicos u otras posibles causas ya mencionadas.

Otro trabajo que utiliza MF como inducción, es el estudio realizado en NIH y recientemente publicado⁽³⁰⁾, donde se compara su efectividad vs la inducción con CTX ev. El diseño del estudio no contempla tratamiento específico de seguimiento. Es un estudio significativo, de gran tamaño (140 pacientes), multicéntrico, controlado y aleatorizado, en el cual se realiza una fase de inducción de 24 semanas, para el tratamiento de la NL activa, en pacientes graves

(clase IV > 50% en ambos grupos, creatinina > 1 mg/dl con una media de 1.08 ± 0.49 , proteinuria > 2 gr/d, raza negra 56%). En el grupo MF, la dosis inicial fue 1 g/d, aumentado la misma progresivamente para evitar efectos adversos fundamentalmente gastrointestinales, hasta un máximo tolerado de 3 gr/d. El otro grupo, recibió CTX ev en pulsos mensuales (según esquema utilizado en NIH, con dosis acumulativa al sexto mes de tratamiento de 7.3 gr), ambos grupos combinando prednisona vo (1 mg/k/día inicial-dosis promedio a las 24 semanas: 13 mg/día). El objetivo primario de remisión completa a las 24 semanas, fue alcanzado en el 25% del grupo MF y en el 7.4% del grupo CTX (diferencia estadísticamente significativa, considerando los criterios muy rigurosos de remisión exigidos a las 24 semanas: retorno a valores normales de creatinina y proteinuria ($\pm 10\%$) y sedimento urinario inactivo). La remisión parcial ocurrió en 1/4 de los pacientes en ambos grupos. Cuando se combinan ambos totales, la remisión fue de 52.2% para grupo MF (vs 30.4%). Entre los efectos adversos, la diarrea fue más frecuente en el grupo MF y las infecciones severas (con mayor hospitalización por esta causa) en el grupo CTX. Evaluando los resultados de este estudio, es interesante tener en cuenta en primer lugar, que en otros estudios de tratamiento de la NL con CTX, el promedio de tiempo para la remisión fue de aproximadamente 10 meses y en segundo lugar, los pacientes que presentan remisión, son los que generalmente reciben mayor dosis acumulativa de CTX (31). En este trabajo, la dosis de CTX utilizada fue menor que las convencionales (ya que la dosis se ajustó estrictamente a efectos adversos, especialmente gastrointestinales) y el tiempo de seguimiento fue corto, por lo que se podría esperar que la respuesta renal sea mayor con un seguimiento adicional de estos pacientes. Por otro lado, el criterio de exclusión en este trabajo de los pacientes que presentaron clearance de creatinina menores a 30 ml/minuto, deja fuera del estudio a aquellas presentaciones de NL con componente rápidamente evolutivo y severa IRA que podrían responder más rápidamente a la terapia tradicional de CTX asociada a MP.

Otros estudios evalúan el uso de MF en la fase de mantenimiento del tratamiento de la NL. Contreras y col⁽³²⁾, examina el uso de MF, CTX ev o Aza como mantenimiento de la NL, luego de la inducción con un ciclo corto de CTX (máximo 7 pulsos ev mensuales, dosis 0.5 - 1 gr/m² sc, según se alcance la remisión temprana) asociado a corticoides vo. Los pacientes fueron divididos en 2 grupos según raza (caucásicos y negros) y aleatorizados a recibir una de 3 drogas: CTX ev en igual dosis, en pulsos trimestrales por 2 años, Aza (1-3 mg/k/día vo por 30 meses promedio) o MF (500 -3000mg/día vo, media de 1.5 g/d, por 29 meses promedio), todos combinados con prednisona vo (0.6 ± 0.3 mg/día los primeros 3 meses, dosis mayor que la usada habitualmente en otros estudios). La media de creatinina al inicio fue de 1.6 ± 1.1 mg/dl (presentando el grupo CTX menor creatinina media y más bajos índices de cronicidad). La remisión de la NL ocurrió durante el período de inducción en 49 de 59 pacientes totales (83%). Los objetivos primarios de sobrevida del paciente y so-

brevida renal, fueron alcanzados en mayor proporción e los grupos Aza y MF con respecto al primer objetivo y no se observaron diferencias estadísticamente significativa entre los 3 grupos, con respecto al segundo (74% CTX 80% Aza y 95% MF, con una leve tendencia a mejor eficacia en este último) luego de 72 meses de seguimiento. Se observó recaída renal en el 28% de todos los paciente (40% CTX y 31.5% Aza). El grupo tratado con CTX mostró un número significativamente más alto de infecciones mayores y menores con mayor hospitalización durante la fase de mantenimiento y mayor índice de amenorrea. El mantenimiento con MF se asoció a menor frecuencia de recaída renal comparado con CTX. Por lo tanto, en este trabajo, el uso de MF o Aza luego de un curso corto de CTX ev, resultó más seguro, menos tóxico y más eficaz e mejorar la sobrevida del paciente (la población evaluada fue de mayor riesgo que el resto de los trabajos disponibles hasta su publicación).

En nuestro hospital, actualmente 20 pacientes con NL grave (la mayoría de ellas con fracaso de tratamientos previos) se encuentran en tratamiento con MF (en su forma sódica) como Fase de Mantenimiento, evidenciando hasta el momento (máximo 21 meses de tratamiento, de 3 indicados) una disminución estadísticamente significativa de la proteinuria, aumento de la albúmina, ausencia de actividad clínica y serológica (determinada por la normalización de los valores de AntiDNA y CH50), creatinina estable y efectos adversos gastrointestinales (diarrea, principalmente) leves, autolimitados y que no condicionan la suspensión del tratamiento durante el período evaluado (ASN - San Diego, Noviembre 2006).

La ocurrencia de recaída renal luego del éxito inicial de tratamiento con CTX es bastante frecuente (entre 10 - 66% en los distintos trabajos, con un tiempo medio de aparición de 79 meses desde la remisión) y aún no está definida qué droga sería de elección y si la recaída de la NL severa responderá rápidamente al nuevo tratamiento con CTX ev. Se han demostrado algunos factores predictores de mal pronóstico de la re-remisión, como por ejemplo recaída temprana, remisión inicial tardía o lesiones histológicas de cronicidad⁽³¹⁾. El uso de Aza para mantenimiento si bien disminuye la incidencia de recaídas inicialmente no demostró brindar la propiedad de una protección completa: más de 1/3 de los pacientes experimentan recaída a los 5 años, por lo tanto, la Aza no sería la droga ideal para tal fin terapéutico⁽³³⁾. Las recaídas renales se asocian con pobre evolución renal y más aún, la falla en lograr re-inducción de la remisión puede conducir a mayor declinación de la función renal⁽³⁴⁾, por lo tanto, en pacientes con factores pronósticos adversos para la re-remisión, debería considerarse un tratamiento alternativo al que logró primer remisión (especialmente, si se trata de CTX, por posibilidad de requerimiento de altas dosis acumulativas). Actualmente y ante la evidencia disponible, es razonable considerar la disponibilidad de una biopsia renal basante ante la presencia de proteinuria (aunque aun existen controversias sobre qué valor de la misma es significativo no debería olvidarse que cualquier grado de proteinuria se asocia a progresión de la enfermedad renal) y, si no

encontramos con una NL tipo III o IV (primer episodio), la elección de 6 pulsos mensuales de CTX ev (lo más precoz posible) como tratamiento inicial (y de acuerdo a la severidad de la lesión, presencia de glomerulonefritis rápidamente evolutiva o IRA, con la asociación con MP ev), acompañado de corticoides vo, parecería oportuno⁽³⁵⁾. La Fase de Mantenimiento con MF en primera instancia o Aza, como segunda elección (debido a la mayor incidencia de recaídas asociada a su uso), debería ser considerada. El MF como droga de inducción, requiere aún de un seguimiento a más largo plazo para su recomendación y como droga de mantenimiento, ante su evidente respuesta favorable, es una opción adecuada. Probablemente, en estudios a más largo plazo y una vez controlada la enfermedad, el MF podría ser superior a la CTX en eficacia. El uso de altas dosis de CTX ev en pulsos trimestrales (luego de la inducción mensual) para mantener la remisión, ya no estaría justificado, principalmente por su ya probada toxicidad gonadal y riesgo de infecciones graves (excepto en situaciones individuales que avalen su uso). En casos refractarios a tratamientos habituales, se puede evaluar el uso de nuevas alternativas en estudio actualmente, por ejemplo trasplante autólogo de células madre (ó ASCT): reconstrucción del sistema inmune, luego de la mieloablación provocada, por medio de infusión de células madre hematopoyéticas autólogas crioconservadas⁽³⁶⁻³⁷⁾, dosis inmunoablativas de CTX como alternativa al trasplante autólogo, sin requerimiento de rescate con ASCT⁽³⁸⁾. Actualmente en NIH, se está llevando a cabo un estudio aleatorizado comparativo entre éste y CTX ev en dosis habituales. El uso de inmunointervención dirigida, como Rituximab (inmunoglobulina anti CD20), presenta resultados preliminares promisorios⁽³⁹⁾. La inmunoglobulina CTLA4 o Abatacept⁽⁴⁰⁾, competidor de las células T que previene la co-estimulación inmune entre otras acciones, ha demostrado mejorar la actividad clínica en la Artritis Reumatoidea y se están diseñando estudios de su uso en LES. La ciclosporina (CYA) no está considerada droga de elección, ya que si bien existen datos controvertidos, el resultado no es satisfactorio por su asociación con recaídas renales al discontinuar o disminuir la dosis de la droga⁽⁴¹⁾. Por supuesto, se aplica a la NL todas las recomendaciones generales del tratamiento de cualquier glomerulopatía, que incluyen control óptimo de la presión arterial (< 125/75), uso de Inhibidores de la Enzima Convertidora (IECA) y/o Antagonistas del Receptor de Angiotensina II (ARA II) como antiproteinúricos y como agentes con impacto sobre la progresión de la enfermedad renal, tratamiento de la dislipemia, teniendo en cuenta que el LES está asociado al desarrollo acelerado de la enfermedad arteriosclerótica, con una frecuencia de aparición de enfermedad cardiovascular 10 a 50 veces mayor que en sujetos controles de igual edad⁽⁴²⁾.

Merece una mención especial la NL Membranosa, la cual representa aproximadamente el 20% de los tipos histológicos hallados. Se asocia en general a la presentación clínica de síndrome nefrótico (SN) y está relacionada con un riesgo relativamente bajo de progresión a IRCT y una elevada incidencia de co-morbilidades significativas. Al-

gunos autores argumentan contra el uso de inmunosupresores, pero ante la sustancial morbi-mortalidad aumentada en asociación con el SN, los esfuerzos por disminuir la proteinuria en estos pacientes, deben transformarse en una recomendación importante a ser tenida en cuenta. Si la lesión histológica se acompaña de rasgos proliferativos, está justificado el uso de esquemas de inmunosupresión habituales en NL tipo III y IV, con opciones como la CYA, en caso de no poder utilizar CTX⁽⁴³⁾.

Algunas consideraciones a tener en cuenta al momento de iniciar un tratamiento para la NL, es la dosis de corticoides vo a utilizar desde el comienzo del mismo y la necesidad de reducirla en el largo plazo, ante el riesgo de desarrollo de osteoporosis, complicaciones neuro-psiquiátricas o infecciones (que muchas veces son atribuidas solamente a las drogas citotóxicas), entre otros. Otro punto muy interesante (y a veces olvidado), es la educación del paciente sobre todos los aspectos de su enfermedad, para lograr una mayor adherencia al médico tratante y al tratamiento indicado, con énfasis en el cumplimiento riguroso de sus controles periódicos. Debe tenerse en consideración el uso de esquemas de tratamiento "flexibles" y adaptados a cada paciente en particular⁽⁴⁴⁾ y por último, la apertura hacia el futuro uso simultáneo de drogas citotóxicas combinadas para potenciar su eficacia y disminuir efectos adversos asociados a la dosis utilizada.

BIBLIOGRAFIA

1. Cervera R, Khamashta MA, Font J. *et al.*: European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus: Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: A comparison of early and late manifestations in a cohort of 1000 patients. *Medicine (Baltimore)* 82:299-308, 2003.
2. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, *et al.*: The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 65:521-530, 2004.
3. Donadio JV Jr, Holley KE, Ferguson RH, Illstrup DM: Progressive lupus glomerulonephritis. Treatment with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide. *Mayo Clin Proc* 51:484-494, 1976.
4. Steinberg AD, Decker JL: A double-blind controlled trial comparing cyclophosphamide, azathioprine and placebo in the treatment of lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 17:923-937, 1974.
5. Moroni G, Qualini S, Maccario M *et al.*: "Nephritis Flares" are predictors of bad long-term renal outcome in Lupus Nephritis. *Kidn Int* 50 : 2047-2053, 1996.
6. Austin HA 3rd, Klippel JH, Balow JE, Le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH, Decker JL: Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 314:614-619, 1986.
7. Steinberg AD, Steinberg SC: Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. *Arthritis Rheum* 34:94-950, 1991.
8. Boumpas DT, Austin HA 3rd, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH, Ballow JE: Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 340:741-745, 1992.
9. Gourley MF, Austin HA 3rd, Scott D, Yarboro CH, Vaughan EM, Muir J, Boumpas DT, Klippel JH, Balow JE, Steinberg AD: Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 125:549-557, 1996.

10. Illei GG, Austin HA, Crane M, Collins L, Gourley MF, Yarboro CH, Vaughan EM, Kuroiwa T, Danning CL, Pando J, Steinberg AD, Gourley MF, Klippel JH, Balow JE, Boumpas DT: Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 46:995-1002,2002
11. Houssiau FA: Management of Lupus Nephritis: An update. *J Am Soc Nephrol* 15:2694-2704,2004
12. FelsonDT, Anderson J: Evidence for the superiority of immunosuppressive drugs and prednisone over prednisone alone in lupus nephritis. Results of a pooled analysis. *N Engl J Med* 311:1528-1533,1984
13. Bansal VK, Beto JA: Treatment of lupus nephritis: A meta-analysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis* 29:193-199,1997
14. Flanc RS, Robert MA, Strippoli GF, Cadban SJ, Kerr PG, Atkins RC: Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 43:197-208,2004
15. Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, Rodhe RD, Lachin JM: A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 326:1373-1379,1992
16. Gelfand J, Truong L, Stern L *et al*: Thrombotic thrombocytopenic purpura syndrome in systemic lupus erythematosus: Treatment with plasma infusion. *Am J Kidney Dis* 6:154-160,1985
17. Boumpas DT, Austin Ha, Vaughn Em *et al*: Risk of sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Int Med* 119:366-369,1993
18. Contreras G, PardoV, Cely C *et al*: Factors associated with poor outcomes in patients with lupus nephritis. *Lupus* 14: 890-895,2005
19. Reveille JD, Moulds JM, Ahn C *et al*: The effect of HLA-Class II,C4 and CR1 alleles, socioeconomic factors and ethnicity on disease onset. LUMINA Study Group. *Lupus in minorities, nature versus nurture Arthritis Rheum* 41:1161-1172,1998
20. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, *et al*: The Gladel multinational Latin American Prospective inception cohort of 1224 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics". *Medicine (Baltimore)* 83:1-17,2004
21. Contreras G, Lenz O, Pardo V, Borja E *et al*: Outcomes in African Americans and Hispanics with lupus nephritis. *Kidney Int* 69(2):1846-1851,2006
22. Houssiau F, Vasconcelos C, D Cruz D, *et al*: Immunosuppressive Therapy in Lupus Nephritis: The Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 46:2121-2131,2002
23. Houssiau F, Vasconcelos C, D'Cruz D *et al*: Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: Lessons from long-term follow-up of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arth Rheum* 50(12):3934-3040, 2004
24. El Hachmi H.: Relapses of lupus nephritis: Incidence, risk factors, serology and impact on outcome. *Lupus* 12:692-696,2003
25. Allison AC, Eiguí EM: Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology* 47:85-118,2000
26. Corna D, Morigi M, Facchinetti D, Bertani T, Zoja C, Remuzzi G.: Mycophenolate mofetil limits renal damage and prolongs life in murine lupus autoimmune disease. *Kidney Int* 51:1583-1589,1997.
27. Van Bruggen MC, Walgreen B, Rijke TP, Berden JH: Attenuation of murine lupus nephritis by mycophenolate mofetil. *J Am Soc Nephrol* 12:195A,2001
28. Chan TM, Li FK, Tang CSO, Lai KN, Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group: Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 343:1156-1162,2000
29. Chan TM, Tse KC, Tang CSO, Mok MY, I F, Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group: Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am S Nephrol* 16(4):1076-1084,2005
30. Ginzler E, Dooley M, Appel G, *et al*: Mycophenolate Mofetil or intravenous cyclophosphamide for Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 353(21):2219-2228,2005
31. Ionnidis J, Boki K, Katsorida M, Drosos, Skopoli F, Boletis J, Moutsopoulos H: Remission, relapse, and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. *Kidney Int* 57:258-264,2000
32. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Ozman E, O'Nan P, Roth D: Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 350:971-980,2004
33. Mok C, Ying KY *et al*: Predictors and outcome of renal flares after successful cyclophosphamide treatment for diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 50(8):2559-2568,2004
34. Grande JP: Mechanisms of progression of renal damage in LN: Pathogenesis of renal scarring. *Lupus* 7:604-610,1999
35. McCune W: Mycophenolate Mofetil for Lupus Nephritis (Editorial) *N Engl J Med* 353:2282-2284,2005
36. Jayne D, Passweg J, Marmont A *et al*: European Group for Blood and Marrow Transplantation; European League Against Rheumatism Registry: Autologous stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. *Lupus* 13:168-176,2004
37. Traynor AE, Schroeder J, Rosa RM *et al*: Treatment of severe systemic lupus erythematosus with high-dose chemotherapy and haematopoietic stem-cell transplantation; a phase I study. *Lancet* 356:701-707,2000
38. Petri M, Jones RJ, Brodsky RA: High-dose cyclophosphamide without stem cell transplantation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 48:166-173,2003
39. Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G *et al*: An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 46:2673-2677, 2002.
40. Finck BK, Linsley PS, Wofsy D: Treatment of murine lupus with CTLA4 Ig. *Science* 265:1225, 1994.
41. Radhakrishnan J, Valeri A, Kunis C, Appel GB: Use of Cyclosporine in systemic lupus. *Contrib Nephrol* 114:59-72, 1995.
42. Al Herz A, Ensworth S, Shojania K *et al*: Cardiovascular risk factor screening in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 30:493-496, 2003.
43. Austin HA, Illei GG: Membranous Lupus Nephritis. *Lupus* 14:65-71, 2005.
44. Ponticelli C: Treatment of lupus nephritis-The advantages of flexible approach. *Nephrol Dial Transplant* 12:2057-2059, 1997.

Recibido en su forma original: 29 de agosto de 2006

En su forma corregida: 04 de septiembre de 2006

Aceptación final: 06 de noviembre de 2006

Dra. Vanina Vázquez

Servicio de Nefrología y Trasplante "Instituto de Investigaciones Médicas Dr. Alfredo Lanari"

Combatientes de Malvinas 3150

1427 Buenos Aires - Argentina

Tel.: (54 11) 4514-8701

E-mail: vazquezvanina@hotmail.com