

Nuevos conceptos en el tratamiento de la nefropatía lúpica

G. Espinosa Garriga y R. Cervera Segura

Servicio de Enfermedades Autoinmunes. Hospital Clínic. Barcelona.

Los objetivos del tratamiento en los pacientes con nefropatía lúpica (NL) deben ser la remisión precoz del brote renal y evitar la aparición de rebrotes renales y la evolución a insuficiencia renal crónica. Además estos objetivos deben conseguirse con la mínima toxicidad posible. Un avance en el tratamiento de la NL ha sido la introducción de los conceptos de inducción de la remisión (con la administración de inmunodepresores potentes como la ciclofosfamida por vía intravenosa en bolos mensuales) y de mantenimiento de la remisión (con la administración a largo plazo, menos frecuente, de la ciclofosfamida o con otros inmunodepresores menos tóxicos como la azatioprina). El micofenolato de mofetilo puede ser una alternativa a la ciclofosfamida en el tratamiento de inducción y mantenimiento de la NL proliferativa. El tratamiento de la NL también debe incluir medidas no inmunodepresoras como el control estricto de los factores de riesgo cardiovascular y de la proteinuria.

Espinosa Garriga G, Cervera Segura R. Nuevos conceptos en el tratamiento de la nefropatía lúpica. *Rev Clin Esp.* 2007;207(11):570-2.

New concepts in the treatment of lupic nephropathy

The therapeutic goals for a patient with newly diagnosed lupus nephritis should be to achieve a prompt renal remission, to avoid renal flares, to avoid chronic renal impairment, and to fulfil these objectives with minimal toxicity. An advance in the therapy of LN has been the introduction of concepts of induction of remission (by a sort course of vigorous immunosuppression such as monthly intravenous cyclophosphamide) and maintenance of remission (by long-term administration of the same cytotoxic drug given less frequently or a potentially safer immunosuppressant such as azathioprine). Mycophenolate mofetil may be an alternative to cyclophosphamide for induction and maintenance therapy of patients with proliferative LN. Optimal care of lupus nephritis patients should include non immunosuppressive measures such as the vigorous management of cardiovascular risk factors and the treatment of proteinuria.

Introducción

La nefropatía lúpica (NL) tiene un impacto directo en la supervivencia de los pacientes con lupus eritematoso sistémico¹. Además, hasta el 20% de los pacientes con NL pueden acabar desarrollando una insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) al cabo de 5-10 años del diagnóstico². Por tanto, éste se debe realizar de la forma más precoz posible. Por otra parte, en los últimos años se ha extendido el concepto de que el tratamiento se debe dividir en dos fases. La primera, o de inducción de la remisión, debe tener como objetivo la remisión precoz del brote renal y evitar la evolución a la cronicidad. La segunda, o de mantenimiento de la remisión, debe evitar el desarrollo de rebrotes renales durante la evolución. Además, es importante que todo ello se consiga con los mínimos efectos secundarios.

Correspondencia: G. Espinosa Garriga.
Servicio de Enfermedades Autoinmunes.
Hospital Clínic.
C/ Villarroel, 170.
08036 Barcelona.
Correo electrónico: gespino@clinic.ub.es

Aceptado para su publicación el 15 de junio de 2007.

Inducción de la remisión

Desde su introducción en la década de los años setenta, la ciclofosfamida (CFM) ha representado un avance muy importante en el campo del tratamiento de la NL, con un incremento en la supervivencia renal frente a la monoterapia con glucocorticoides (GC)³. Sin embargo, su perfil de efectos secundarios, principalmente las infecciones, el desarrollo de neoplasias y el fallo gonadal ovárico prematuro, obligó al cambio de la administración oral a la intravenosa con el fin de disminuir la dosis total acumulada y evitar, de esta manera, la aparición de algunos de estos efectos indeseables. La pauta inicial se diseñó en forma de bolos intravenosos mensuales de 0,75-1 g/m² de superficie corporal durante 6 meses y posteriormente trimestrales hasta completar 2 años de tratamiento⁴. Esta pauta, convertida en el patrón oro y promovida por los investigadores de los *National Institutes of Health* (NIH), no mejora, sin embargo, la supervivencia de los pacientes con NL⁵. Un cierto avance se produjo con la introducción, tras el *Euro-Lupus Nephritis Trial*², de una pauta de administración intravenosa de CFM a dosis más bajas que las de los NIH. En este caso, la dosis de CFM es fija, de 500 mg, y se administra cada 15 días durante

3 meses. Los resultados de esta segunda pauta son similares en términos de eficacia a la de los NIH, éstos se mantienen incluso a largo plazo⁶ y, además, presenta un mejor perfil de efectos secundarios². Sin embargo, se debe tener en cuenta que los pacientes incluidos en estos estudios^{2,6} presentaban un grado moderado de afectación renal en comparación con otros estudios³, tal como lo demuestra la baja proporción de pacientes con NL tipo IV (69%), síndrome nefrótico (28%) y alteración de la función renal (22%).

Una revisión sistemática del tratamiento inmunodepresor de la NL ha puesto de manifiesto los problemas de esta terapéutica combinada con GC y CFM⁵. Por una parte, hasta el 47% de las pacientes presentaron fallo ovárico y el 20% infección grave. Por otra parte, en términos de eficacia, hasta un 24% de los pacientes dobló la cifra de creatinina inicial, un 16% desarrolló IRCT y la mortalidad se situó en el 21%. Aun así, se considera la CFM como el inmunodepresor con mejor resultado en la inducción de la remisión de las formas graves de NL proliferativa⁷.

Mantenimiento de la remisión

Después de la fase de inducción y una vez conseguida la remisión de la NL, se inicia el tratamiento de mantenimiento. Actualmente existen evidencias indirectas de que éste es absolutamente necesario para prevenir el desarrollo de rebrotes renales durante el seguimiento, ya que éstos aparecen entre el 45 y el 53% de los pacientes cuando la inmunodepresión se interrumpe^{8,9}. La estrategia terapéutica en esta fase del tratamiento se basa en la prolongación de la administración de CFM en bolos intravenosos o bien en su sustitución por otro inmunodepresor oral con la finalidad de garantizar los mismos resultados en cuanto a mantenimiento de la remisión pero con una menor incidencia de efectos secundarios.

Un punto importante es la duración del tratamiento de mantenimiento de la NL. Actualmente no existe ningún estudio que haya sido diseñado para responder a esta pregunta. Sin embargo, en un estudio reciente el uso de inmunodepresión durante más de 3 años se ha relacionado con un menor riesgo de doblar la cifra de creatinina, desarrollar IRCT y mortalidad¹⁰.

Papel del micofenolato de mofetilo en el tratamiento de la nefropatía lúpica

En los últimos años y debido a la extrapolación de los resultados en el campo del trasplante renal, ha empezado a conocerse la experiencia de varios grupos en el tratamiento de inducción y de mantenimiento de la NL (tipos III, IV y V de la OMS) con micofenolato de mofetilo (MMF). Hasta el momento, se han llevado a cabo 5 estudios aleatorizados y controlados: 4 de ellos han comparado la combinación de GC y MMF con GC y CFM en el período de inducción¹¹⁻¹⁴ y 2 el efecto del MMF frente al de la azatioprina (AZA) en el período de mantenimiento^{12,15}. Además, se han

publicado dos metaanálisis, uno de ellos que recoge únicamente estos estudios aleatorizados¹⁶ y el segundo que además incluye la experiencia de los estudios de cohortes de pacientes con NL tratados con MMF¹⁷. La conclusión del primero de ellos, con un número total de 307 pacientes, es que el MMF es más eficaz en la inducción de la remisión en NL grave que la CFM intravenosa (riesgo relativo [RR]: 3,10; intervalo de confianza [IC] 95% 1,38-7,01). Además, el MMF presenta un mejor perfil de efectos secundarios respecto a la CFM en cuanto al riesgo de infección (RR: 0,65; IC 95% 0,51-0,82) y, específicamente, respecto a la CFM intravenosa en cuanto al desarrollo de leucopenia (RR: 0,66; IC 95% 0,44-0,97)¹⁶. Comparado con la AZA en el mantenimiento de la remisión, el MMF no presenta ninguna diferencia en cuanto al pronóstico de los pacientes ni al perfil de efectos secundarios¹⁶. Por lo que hace referencia al segundo de los metaanálisis, con un total de 824 pacientes, la tasa de remisión (completa y parcial) fue más frecuente con MMF, tanto en los estudios aleatorizados (66%) como en el de cohortes (80%). Comparados con los pacientes tratados con CFM, la mortalidad fue menor en el grupo de pacientes tratados con MMF (0,7% frente a 7,8%; RR: 0,2; IC 95% 0,07-0,7), al igual que la incidencia de efectos secundarios (infecciones graves, leucopenia, amenorrea y alopecia)¹⁷.

Estos resultados han de ser interpretados con precaución debido a las limitaciones que presentan los diferentes estudios. En primer lugar, aunque la mayoría de pacientes incluidos presentaba una NL grave (tipos IV o Vb), también se incluyeron pacientes con NL de tipos III o V, que presentan de entrada mejor pronóstico. En algunos de los estudios^{12,15} se incluyeron en la fase de mantenimiento los pacientes que no presentaron remisión en la fase de inducción, con lo que los resultados del MMF en esta fase del tratamiento pueden estar alterados. Además, el origen étnico de los pacientes difirió entre los estudios. Este dato es importante porque existen suficientes evidencias de que los pacientes asiáticos e hispanos presentan una mayor frecuencia y gravedad de la NL comparados con los de origen caucásico¹⁸. Así, dos de los estudios aleatorizados^{13,15} incluyeron una mayoría de pacientes de origen hispano y africano mientras que los otros tres^{11,12,14} analizaron mayoritariamente pacientes de origen asiático.

Probablemente, con la publicación de los resultados de dos estudios que se están llevando a cabo actualmente, se podrá perfilar mejor el papel del MMF en el tratamiento de inducción y mantenimiento de la remisión de la NL. En el *Aspreva Lupus Management Study*, los pacientes han sido aleatorizados para recibir MMF o CFM intravenosa durante 6 meses para conseguir la inducción de la remisión. Los que no han respondido han sido excluidos del estudio y aquéllos en los que se ha conseguido la remisión han vuelto a ser aleatorizados para recibir MMF o AZA durante un período de 3 años para el mantenimiento de esta remisión. El segundo de los estudios es el *MAINTAIN Nephritis Trial*. En éste se compara la eficacia del MMF frente a la AZA para el mantenimiento de la remisión una vez

conseguida ésta con GC y bolos de CFM intravenosa (según la pauta del *Euro-Lupus Nephritis Trial*, expuesta anteriormente).

Tratamiento no inmunodepresor de la nefropatía lúpica

El control estricto de los factores de riesgo vascular, tales como el hábito tabáquico, la hiperlipidemia y la hipertensión, pueden jugar un papel crucial en la correcta evolución de los pacientes con NL¹⁹. En este sentido, el uso de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y de los antagonistas del receptor de la angiotensina II han mostrado un efecto beneficioso en la disminución de la presión arterial y de la proteinuria²⁰ y pueden retrasar el deterioro de la función renal en los pacientes con NL. Las estatinas no sólo juegan un papel importante en el control de la hiperlipidemia sino que debido a sus propiedades inmunomoduladoras pueden ser útiles en la mejora de la actividad lúpica. Finalmente, el papel de dosis bajas del ácido acetilsalicílico en la protección de la función renal de los pacientes con NL no ha sido contrastado hasta el momento. Sin embargo, algunos autores recomiendan su uso en presencia de algún factor de riesgo vascular, anticuerpos antifosfolípidicos o antecedente de algún fenómeno trombotico arterial²¹.

Tratamiento de rescate de la nefropatía lúpica refractaria

Hasta un 20% de los pacientes con NL no responden adecuadamente al tratamiento inmunodepresor de inducción de la remisión¹⁰. En estos casos es importante en primer lugar asegurar un buen cumplimiento terapéutico por parte del paciente y descartar otras causas, como la trombosis de la vena renal, infecciones o nefrotoxicidad por el mismo tratamiento. También puede producirse un rebrote tras haberse alcanzado una remisión parcial o completa de la NL o aparecer una intolerancia o efectos adversos graves de los inmunodepresores. Puede ser de ayuda la realización de una nueva biopsia renal, que aportará información de la existencia, el tipo y el grado de la actividad residual renal. Las opciones terapéuticas van desde aumentar la dosis de GC (incluso, administrar bolos intravenosos de metilprednisolona), repetir el tratamiento de inducción con CFM intravenosa u oral, utilizar inhibidores de la calcineurina como ciclosporina o tacrolimus (aunque puede ser difícil calcular la dosis en pacientes con insuficiencia renal) o ácido micofenólico (especialmente si se ha producido intolerancia digestiva a otros inmunodepresores orales) o infundir inmunoglobulinas intravenosas, hasta practicar recambios plasmáticos, inmunoadsorción o deple-

ción de linfocitos B con rituximab²². Dado que no existen estudios aleatorizados ni controlados en esta situación, la decisión debe ser individualizada y compartida con el paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82:299-308.
2. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, 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*. 2002;46:2121-31.
3. Austin III HA, Klippel JH, Balow JE, le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med*. 1986;314:614-9.
4. Houssiau FA. Cyclophosphamide in lupus nephritis. *Lupus*. 2005;14:53-8.
5. Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, Chadban SJ, Kerr PG, Atkins RC. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*. 2004;43:197-208.
6. Houssiau F, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, 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. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3934-40.
7. Burchardi C, Schlöndorff D. Induction therapy for active lupus nephritis: mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006;2:314-5.
8. Illei GG, Takada K, Parkin D, Austin HA, Crane M, Yarboro CH, et al. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy. Long-term followup of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies. *Arthritis Rheum*. 2002;46:995-1002.
9. Moroni G, Gallelli B, Quaglini S, Banfi G, Rivolta E, Messa P, et al. Withdrawal of therapy in patients with proliferative lupus nephritis: long-term follow-up. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:1541-8.
10. Mok CC, Ying KY, Ng WL, Lee KW, To CH, Lau CS, et al. Long-term outcome of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with cyclophosphamide. *Am J Med*. 2006;119:e25-33.
11. Chan TM, Li FK, Tang CS, Wong RW, Fang GX, Ji YL, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou nephrology study group. *N Engl J Med*. 2000;343:1156-62.
12. Chan TM, Tse KC, Tang CS, Mok MY, Li FK, Hong Kong Nephrology Study Group. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:1076-84.
13. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2005;353:2219-28.
14. Ong LM, Hooi LS, Lim TO, Goh BL, Ahmad G, Ghazali R, et al. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. *Nephrology (Carlton)*. 2005;10:504-10.
15. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O'Nan P, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2004;350:971-80.
16. Zhu B, Chen N, Lin Y, Ren H, Zhang W, Wang W, et al. Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;3 (doi:10.1093/ndt/gfm066).
17. 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 (doi:10.1186/ar2093).
18. Alarcon GS, Friedman AW, Straaton KV, Moulds JM, Lisse J, Bastian HM, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: III. A comparison of characteristics early in the natural history of the LUMINA cohort. LUPUS in Minority populations: NATURE vs. NURTURE. *Lupus*. 1999;8:197-209.
19. Jadoul M. Optimal care of lupus nephritis patients. *Lupus*. 2005;14:72-6.
20. Tse KC, Li FK, Tang S, Tang CS, Lai KN, Chan TM. Angiotensin inhibition or blockade for the treatment of patients with quiescent lupus nephritis and persistent proteinuria. *Lupus*. 2005;14:947-52.
21. Wajed J, Ahmad Y, Durrington PN, Bruce IN. Prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus—proposed guidelines for risk factor management. *Rheumatology*. 2004;43:7-12.
22. Mok CC. Therapeutic options for resistant lupus nephritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;36:71-81.