



TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN EN LA NEFRITIS LÚPICA TIPO IV

JULIO RAMÍREZ GARCÍA, PAULA CEJAS CÁCERES, ESTEBAN RUBIO ROMERO,

JUAN BAUTISTA POVEDANO GÓMEZ Y ALICIA GARCÍA LÓPEZ

Servicio de Reumatología. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla. España.

RESUMEN

El tratamiento ideal de la nefritis lúpica (NL) debería reducir la mortalidad. Pese a sus 30 años de experiencia clínica, la ciclofosfamida (CYC) no ha demostrado ser capaz de alcanzar este objetivo.

En 1986, el primer ensayo del National Institutes of Health (NIH) estadounidense llevó al cambio de la CYC oral por la intravenosa (i.v.). Los 3 ensayos del NIH condujeron al dogma de que la CYC i.v. a altas dosis es el único inmunosupresor superior a los esteroides, alcanzando el estatus de criterio de referencia. Pese a ello, se la ha relacionado con una gran cantidad de efectos secundarios, además de no disminuir la mortalidad de estos pacientes.

El ensayo EuroLupus demostró que menores dosis de CYC i.v. eran capaces de obtener los mismos resultados con un menor número de efectos secundarios. Otros estudios han probado que otros agentes, como el micofenolato de mofetilo (MMF), pueden alcanzar la misma e incluso mayor eficacia con un mejor perfil de seguridad.

La CYC i.v. es el único fármaco del que se dispone de información a largo plazo en NL. Con el tiempo, otras alternativas como el MMF lograrán desbancarla de su estatus de criterio de referencia en la NL.

Palabras clave: Nefritis lúpica. Ciclofosfamida. Micofenolato de mofetilo.

ABSTRACT

The ideal therapy for lupus nephritis (LN) should reduce mortality. Although cyclophosphamide (CYC) has been used in the clinical setting for 30 years, the ability of this drug to achieve this goal is not supported by robust evidence.

The first National Institutes of Health (NIH) trial in 1986 led to a shift from oral to intravenous (IV) CYC. The three NIH trials together then led to the dogma that high-dose IV CYC is the only cytotoxic agent superior to steroids alone in LN and to its general acceptance as the standard of care. Since then, high-dose IV CYC has been shown to have no impact on survival and to have a large number of adverse effects.

The Euro-Lupus Nephritis Trial found that low-dose IV CYC could be used as an alternative to high-dose regimens and was associated with fewer secondary effects. Other studies have shown that other agents such as mycophenolate mofetil (MMF) have similar or even greater efficacy and a better safety profile.

IV CYC is the only drug for which long-term data on LN is available. As evidence of other therapies such as MMF accumulates, however, IV CYC might no longer be considered the standard treatment for LN.

Key words: Lupus nephritis. Cyclophosphamide. Mycophenolate mofetil.

INTRODUCCIÓN

Denominamos nefritis lúpica (NL) al diagnóstico que se aplica a los pacientes con una enfermedad renal inflamatoria en el contexto del lupus eritematoso sistémico (LES). De entre todos los pacientes con LES, más del 60% desarrollarán afectación renal, bien como única manifestación del proceso, o bien acompañada de otros tipos de clínica^{1,2}.

La gravedad de la NL varía desde una enfermedad subclínica leve hasta una NL proliferativa difusa, enfermedad grave que puede manifestarse con proteinuria, hematuria y deterioro de la función re-

nal. La naturaleza y la gravedad de las características clínicas no siempre predicen la gravedad histológica subyacente, y es preciso disponer de una biopsia renal para un diagnóstico preciso.

En 1982, la OMS clasificó a la enfermedad a partir de sus características histológicas (tabla 1). Las clases I y II de la OMS presentan un pronóstico excelente y no requieren tratamiento específico. La enfermedad proliferativa (III-IV) es la más grave, y constituye la principal causa de fallo renal y mortalidad en pacientes con LES. Requiere tratamiento inmunosupresor intensivo con el objetivo de inducir la remisión y prevenir la morbilidad asociada a esta patología. La clase IV es la que presen-



Tabla 1> Clasificación de la OMS de la nefritis lúpica (1982)

I	Riñón normal o con anomalías menores
II	Proliferación mesangial
III	Glomerulonefritis proliferativa focal
IV	Glomerulonefritis proliferativa difusa
V	Enfermedad membranosa
VI	Glomerulonefritis esclerosante

ta el peor pronóstico, con una supervivencia a 5 años sin tratamiento del 17%³.

Los datos referentes al tratamiento de la clase V pura son escasos. Cuando ésta se combina con la clase III o la IV se aplica el tratamiento de estas últimas.

La clase VI refleja un daño crónico sobre el riñón, por lo que no estaría indicado utilizar inmunosupresores. El pronóstico es pobre y sólo debería procederse a un control estricto de la presión arterial.

TRATAMIENTO

El tratamiento ideal de la NL debe tener una serie de características:

- Disminuir la mortalidad, ya que la NL tiene un impacto significativo en la supervivencia de los pacientes con LES⁴.
- Evitar la insuficiencia renal terminal a largo plazo, ya que del 5 al 22% de estos pacientes sin tratamiento desarrollarán insuficiencia renal terminal 10 años tras el diagnóstico⁵⁻⁹.

Tabla 2> Efectos secundarios de la ciclofosfamida oral

Alopecia
Cáncer de vejiga
Mielosupresión
Intolerancia gastrointestinal
Tumores hematológicos
Cistitis hemorrágica
Infecciones
Mielodisplasia
Fallo gonadal prematuro

– Inducir una respuesta temprana, ya que se ha visto que una disminución precoz e importante de la proteinuria de 24 h se acompaña de un mejor pronóstico¹⁰.

– Inducir la remisión y disminuir el número de recaídas, ya que esto se relaciona con un mejor pronóstico renal¹¹.

– No ha de comprometer la fertilidad. Éste es un punto importante, porque muchos pacientes con LES son jóvenes en edad fértil.

– Ser activo en todos los grupos étnicos, ampliamente disponible y coste-efectivo.

¿Cumple la ciclofosfamida (CYC), el fármaco más utilizado en esta patología, todos estos requisitos? Para responder a esta pregunta analizaremos las evidencias recogidas tras 30 años de su uso en LES.

La primera fase del estudio de la CYC comienza en la década de 1970, cuando Donadio et al¹² demostraron la superioridad de la asociación CYC oral más prednisona sobre prednisola sola ($p = 0,04$).

Los clínicos, sin embargo, quedaron muy consternados ante la gran cantidad de efectos secundarios relacionados con la CYC oral (tabla 2), y como resultado el National Institutes of Health (NIH) promulgó la investigación de la CYC intravenosa (i.v.).

En el primer ensayo del NIH, Austin et al⁵ demostraron que la CYC i.v. a altas dosis tenía una mayor eficacia que la prednisona y la azatioprina (AZA) comparadas por separado. Sin embargo, este trabajo pionero tenía muchas limitaciones, entre ellas, el pequeño tamaño muestral y el hecho de no ser un estudio aleatorizado.

En el segundo ensayo del NIH, la metilprednisolona i.v. (6 pulsos mensuales durante 6 meses; $n = 25$) fue comparada con cursos cortos de CYC i.v. (pulsos mensuales durante 6 meses; $n = 20$) y cursos largos de CYC i.v. (pulsos mensuales durante 6 meses seguidos por pulsos trimestrales hasta 24 meses; $n = 20$). Todos los pacientes recibieron prednisona oral.

La probabilidad de doblar los valores basales de creatinemia fue mayor en los pacientes con metilprednisolona ($n = 12$; 48%) y curso corto de CYC

($n = 7$, 35%) que en los que recibieron el ciclo largo de CYC ($n = 3$; 15%) ($p < 0,04$ para ciclo largo de ciclofosfamida frente a metilprednisolona, no significativa para ciclo largo de CYC frente a ciclo corto). La probabilidad de recaídas fue significativamente mayor en el régimen corto de CYC con respecto al de 24 meses ($p < 0,01$)⁶.

El tercer ensayo del NIH aleatoriza a 82 pacientes para recibir 12 pulsos mensuales de metilprednisolona, 6 pulsos mensuales más 6 trimestrales de CYC i.v. o su combinación.

Como se esperaba, los pacientes que recibieron metilprednisolona sola tenían una mayor probabilidad de doblar la creatinemia ($p = 0,057$ frente a terapia combinada) y una menor probabilidad de alcanzar la remisión ($p = 0,028$ frente a terapia combinada)¹³.

El pronóstico de esta cohorte fue reevaluado a los 11 años. El fallo del tratamiento fue significativamente menor con la terapia combinada. Sólo un paciente dobló sus valores de creatinemia, mientras que en los grupos de metilprednisolona y CYC fueron 15 y 13 pacientes, respectivamente. Sin embargo, hubo más muertes con CYC (18%) que con metilprednisolona (4%)⁷ (fig. 1).

Las conclusiones que se extraen de los ensayos de la NIH son, por tanto, que las dosis altas de CYC i.v. son superiores a los esteroides solos en cuanto a estabilizar la función renal, probabilidad de doblar la creatinemia y disminuir las recurrencias. Sin embargo, no mejoran la mortalidad global, son menos efectivas en pacientes de raza negra y tienen más efectos secundarios (sobre todo, insuficiencia gonadal prematura).

Este régimen de CYC i.v. (6 pulsos mensuales más 6 trimestrales) fue utilizado en un ensayo holandés para compararlo con AZA, un inmunosupresor menos tóxico que se había mantenido en un segundo plano ensombrecido por los grandes resultados de la CYC. De hecho, hubo que esperar hasta el año 2006 para disponer del primer ensayo aleatorizado que los comparase. Se aleatorizaron un total de 87 pacientes en 2 grupos. El primero de ellos recibió AZA 2 mg/kg/día, y el segundo, CYC i.v. según el régimen popularizado por el NIH. Todos recibieron pulsos de metilprednisolona i.v. A los 2 años de tratamiento todos los pacientes recibieron terapia de mantenimiento con AZA 2 mg/kg/día más 10 mg

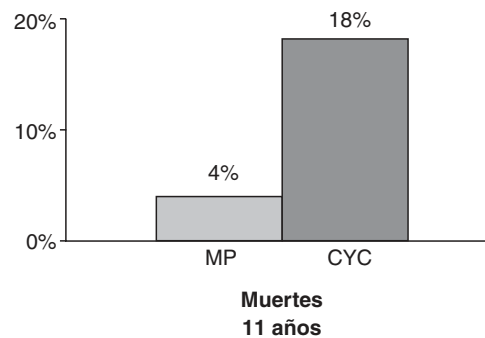


Figura 1 >

Número de muertes con CYC y con metilprednisolona. MP: metilprednisolona; CYC: ciclofosfamida. (De Illei et al, 2001⁷.)

de prednisona oral. Los resultados a los 2 años no arrojaron diferencias entre ambos grupos. Las tasas de respuesta parcial y completa fueron similares, lo que sugiere una eficacia similar entre AZA y CYC¹⁴.

Sin embargo, los resultados son bien distintos tras 5 años de seguimiento, ya que el número de recaídas, el empeoramiento de la función renal y la tasa de muertes e insuficiencia renal terminal fue significativamente menor en el grupo de CYC¹⁵.

Por lo tanto, los datos en conjunto indicaron que la CYC disponía de una mayor eficacia que la AZA.

Por razones genéticas, la evolución de la NL es peor en la raza negra y en los hispanos. El porcentaje de esta población en los ensayos estadounidenses fue muy significativo. La población europea, principalmente caucasiana (85%), tiene a priori un mejor pronóstico, por ello los clínicos europeos creyeron que con menores dosis de CYC se obtendrían los mismos resultados que en los ensayos de la NIH pero con un menor número de efectos secundarios. De aquí nació el Euro lupus Nephritis Trial.

La población de estudio estaba compuesta por 90 pacientes con función renal conservada. Un primer grupo recibió un régimen similar al del NIH (un total de 9 g de CYC), mientras que el segundo grupo recibió 6 ciclos quincenales con un total de 3 g de CYC. Al término de estas pautas ambos grupos recibieron AZA 2 mg/kg/día como terapia de mantenimiento.

Los resultados obtenidos a 41 meses no ofrecieron diferencias significativas en cuanto a tasa de remi-



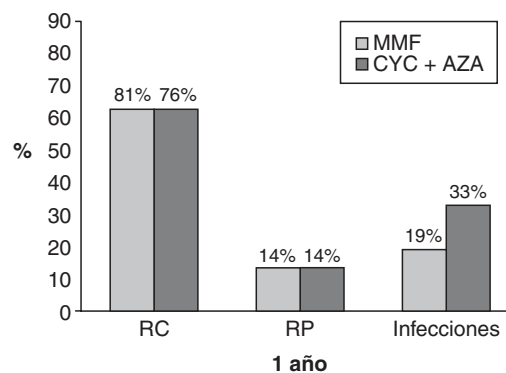


Figura 2>

Resultados tras 12 meses de seguimiento. AZA: azatioprina; CYC: ciclofosfamida; MMF: micofenolato de mofetilo; RC: remisión completa; RP: remisión parcial. (De Chan et al, 2005^{17,18}.)

siones, recaídas o fracasos de tratamiento. Aunque no alcanzó significación estadística, el número de infecciones graves fue más frecuente en el grupo de CYC 9 g⁸.

En el seguimiento a 73 meses tampoco aparecieron diferencias significativas en cuanto a la probabilidad de doblar la creatinemia o al número de pacientes que alcanzaron insuficiencia renal terminal¹⁶. Por tanto, se pudo concluir que las dosis bajas de CYC i.v. fueron al menos tan efectivas como las altas y proporcionaron menos efectos secundarios. Las limitaciones de este estudio fueron, por una parte, una función renal relativamente conservada de la población estudiada, y, por otra, su origen exclusivamente europeo.

La CYC es el único fármaco del que se dispone de información a largo plazo. Las ventajas que ofrece son su buena adherencia, la alta disponibilidad y el buen precio. Los inconvenientes, la alta tasa de efectos secundarios, la menor eficacia que alcanza en la raza negra y, sobre todo, que no disminuye la mortalidad.

Por ello, la fase final de la investigación en NL se basa en los regímenes sin CYC. En este punto, la pregunta que se plantea es: “¿Puede el micofenolato de mofetilo (MMF) sustituir a la CYC como terapia de inducción en NL?”.

Este concepto fue presentado por Chan et al^{17,18}, quienes compararon MMF 2 g/día durante 6 me-

ses más 1 g/día otros 6 meses con CYC oral 2,5 mg/kg/día 6 meses más AZA 1,5 mg/kg/día 6 meses. Todos los pacientes recibieron prednisolona. En los resultados arrojados tras 12 meses de seguimiento no aparecieron diferencias virtuales entre los 2 grupos, aunque hubo más infecciones con CYC (fig. 2)¹⁷. Tras 84 meses no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la tasa de recaídas¹⁸.

El estudio más amplio que compara CYC con MMF fue el llevado a cabo por Ginzler et al¹⁹. En este ensayo, 140 pacientes fueron aleatorizados en 2 grupos: 71 pacientes recibieron 3 g/día de MMF y 69 recibieron CYC según el régimen de la NIH. Todos los pacientes recibieron corticoides.

La tasa de respuesta completa fue significativamente superior con MMF (16; 22,5%) que con CYC (4; 5,8%) ($p = 0,005$). Como se esperaba, los efectos secundarios, particularmente las infecciones graves, fueron mayores con la CYC ($n = 6$) que con el MMF ($n = 1$).

Por lo tanto, el MMF puede ser una buena opción alternativa a la CYC como tratamiento de inducción en NL, al menos en pacientes con función renal conservada.

Más del 20% de las NL son resistentes al tratamiento de inducción inicial²⁰. Los factores de riesgo se exponen en la tabla 3.

Llegados a este punto, podría repetirse la biopsia renal para descartar otras causas de deterioro de la función renal, como trombosis de la vena renal, infecciones, hipertensión mal controlada, fármacos

Tabla 3>

Factores de riesgo de mala respuesta terapéutica en la nefritis lúpica

Etnia africana
Retraso en el inicio de la terapia inmunosupresora
Pobre cumplimiento del tratamiento
Empeoramiento de la creatina sérica
Grave síndrome nefrótico
Hipertensión arterial al inicio
Sedimentos en media luna
Alto grado de cronicidad en la histología renal

Tabla 4> Opciones terapéuticas en la nefritis lúpica resistente

Regímenes de CYC más agresivos
MMF
Inhibidores de la calcineurina
Ciclosporina
Tacrolimus
Leflunomida
Inmunoglobulina i.v.
Terapias anti células B
Rituximab
Epratuzumab
Belimumab
Bloqueadores del TNF
Medidas adyuvantes

como los antiinflamatorios no esteroideos, etc. La biopsia adquiere mayor importancia cuando los marcadores serológicos se mantienen persistentemente positivos. Los objetivos serían objetivar una posible transformación histológica, ver el grado de actividad residual o la progresión de los cambios histológicos irreversibles desde la instauración de la terapia inmunosupresora.

Las opciones terapéuticas en el caso de NL resistente son diversas y se exponen en la tabla 4. De entre todas ellas, están tomando mayor auge las terapias biológicas, concretamente el rituximab (RTX), un anticuerpo monoclonal dirigido contra un componente de la membrana celular de los linfocitos B (CD20) y con el que ya se dispone de experiencia en el campo de los linfomas.

Uno de los estudios más relevantes con este fármaco es el llevado a cabo por Vigna-Perez et al²¹. Se reunieron un total de 22 pacientes con NL clase III y IV de la OMS en los que fracasó la terapia convencional. Se les administraron 2 perfusiones de RTX a dosis entre 0,5 y 1 g, separadas entre sí por 15 días, y fueron evaluados a los 90 días. Al cabo de este tiempo pudo comprobarse una disminución significativa de la proteinuria de 24 h y del índice SLEDAI, que marca la actividad de la enfermedad. En total, más del 50% de los pacientes alcanzaron la remisión, 7 la remisión parcial y 5 la remisión completa.

Aparte de instaurar una terapia inmunosupresora agresiva, también es necesario instaurar otra serie de medidas de igual relevancia. Entre ellas se en-

cuentran: un control adecuado de la presión arterial, especialmente con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y antagonista del receptor de la angiotensina II –que además de disminuir los valores de presión arterial también son capaces por sí solos de disminuir los valores de proteinuria–, abstención del tabaco, tratamiento adecuado de los trastornos lipídicos con estatinas y asociar ácido acetilsalicílico en el caso de que coexistan signos de síndrome antifosfolípido.

CONCLUSIONES

Ante una NL proliferativa, la CYC en bolos i.v. constituye la primera opción terapéutica. Puede utilizarse siguiendo el régimen clásico del NIH o bien el propuesto en el ensayo europeo. Junto a este citotóxico se administran conjuntamente bolos de metilprednisolona i.v. y prednisona oral a dosis altas.

Si hay una buena respuesta terapéutica, se inicia el tratamiento de mantenimiento.

Por el contrario, si no se ha obtenido éxito o bien aparece una recaída tras una buena respuesta inicial, podría plantearse una nueva biopsia para determinar qué cambios histológicos se han producido en el riñón.

Las principales alternativas se basan en una nueva inducción con CYC, el MMF o las nuevas terapias biológicas como el RTX (fig. 3).

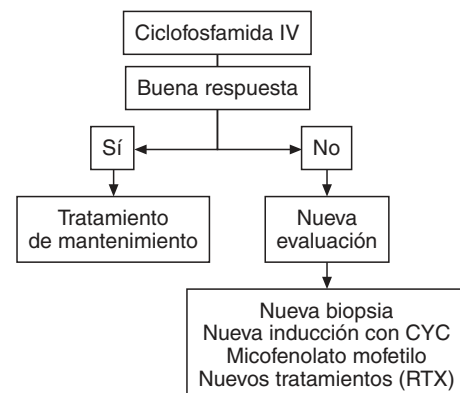


Figura 3>

Esquema terapéutico en la nefritis lúpica. CYC: ciclofosfamida; RTX: rituximab.



Bibliografía

1. Fine DM. Pharmacological therapy of lupus nephritis. *JAMA*. 2005;293:3053-60.
2. Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10: 413-24.
3. Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GFM, 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.
4. 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*. 2003;82:299-308.
5. 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.
6. Boumpas DT, Austin III HA, Vaughn EM, Yarboro CH, Klippel JH, Balow JE. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet*. 1992;340:741-5.
7. Illei GG, Austin HA, Crane M, Collins L, Gourley MF, Yarboro CH, et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med*. 2001;135:248-57.
8. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramón 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.
9. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O'Nan P, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Eng J Med*. 2004;350:971-80.
10. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramón E, Danieli MG, et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis. Lessons from long-term followup of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3934-40.
11. El Hachmi M, Jadoul M, Lefebvre C, Depresseux G, Houssiau FA. Relapses of lupus nephritis: incidence, risk factors, serology and impact on outcome. *Lupus*. 2003;12:692-6.
12. Donadio JV, Holley KE, Ferguson RH, Ilstrup DM. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide. *N Eng J Med*. 1978;299:1151-5.
13. Gourley MF, Austin III HA, Scott D, Yarboro CH, Vaughan EM, Muir J, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1996;125: 549-57.
14. Grootsholten C, Bijl M, Ligtenberg G, Hagen EC, Van den Wall Bake AW, de Glas-Vos JW, et al. Is azathioprine an alternative for cyclophosphamide in the treatment of patients with proliferative lupus nephritis? Two years results of the Dutch lupus nephritis study. *Ann Rheum Dis*. 2004;63 Suppl 1:112.
15. Grootsholten C, Ligtenberg G, Hagen EC, Van den Wall Bake AW, de Glas-Vos JW, Bijl M, et al. Azathioprine/ methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial. *Kidney Int*. 2006;70:732-42.
16. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramón E, Danieli MG et al. Long-term, outcome of patients randomized in the Euro-Lupus Nephritis Trial: further evidence that a low-dose IV cyclophosphamide induction regimen achieves good results. *Ann Rheum Dis*. 2006;65 Suppl II: 64.
17. Chan TM, Li FK, Tang CSO, Wong RW, Fang GX, Ji YL, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *New Eng J Med*. 2000; 343: 1156-62.
18. Chan TM, Tse K-C, Tang CS, Mok MY, Li FK. 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.
19. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Eng J Med*. 2005;353: 2219-28.
20. Mok CC. Therapeutic Options for Resistant Lupus Nephritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;36:71-81.
21. Vigna-Perez M, Hernández-Castro B, Paredes-Saharopoulos O, Portales-Pérez D, Baranda L, Abud-Mendoza C, et al. Clinical and immunological effects of Rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. *Arthritis Res Ther*. 2006; 8:R83.