



Seminarios de la Fundación Española de Reumatología

www.elsevier.es/semreuma



Revisión

¿Cuál es el mejor tratamiento de mantenimiento de la nefritis lúpica tipo IV?

Juan Ignacio Villa Blanco^{a,*} y Víctor Manuel Martínez Taboada^b

^a Médico Residente Reumatología, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

^b Médico Adjunto de Reumatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de septiembre de 2008

Aceptado 30 de septiembre de 2008

Palabras clave:

Nefritis lúpica

Tratamiento de mantenimiento

Inmunodepresores

RESUMEN

Cerca de dos tercios de los pacientes con lupus eritematoso sistémico desarrollan afectación renal durante la enfermedad. Las formas proliferativas difusas (tipo IV) presentan un peor pronóstico por el riesgo de progresión a insuficiencia renal crónica (IRC). Estos pacientes precisan un tratamiento inmunodepresor agresivo para inducir la remisión clínica y, posteriormente, un tratamiento de mantenimiento para preservar la función renal.

Los primeros ensayos demostraron la necesidad de un tratamiento de mantenimiento para estas formas graves, y los pacientes que recibían trimestralmente ciclofosfamida (CYF) intravenosa, tras la fase de inducción, presentaron un menor riesgo de progresión a IRC. Posteriormente, para evitar los efectos adversos ocasionados por la CYF, se han realizado ensayos con azatioprina y micofenolato mofetil, que no han demostrado su superioridad sobre la CYF, aunque son buenas opciones como tratamiento de mantenimiento en pacientes con nefritis lúpica (NL) proliferativa. La información actual sobre la terapia de mantenimiento en la NL proliferativa está basada en un número reducido de estudios con importantes limitaciones metodológicas. Por tanto, es necesaria la puesta en marcha de ensayos clínicos con un mejor diseño y el estudio de las nuevas opciones terapéuticas de aparición más reciente. Igualmente, el control de los factores de riesgo cardiovascular y el uso de tratamientos adicionales que eviten los efectos adversos de estos agentes inmunodepresores son necesarios para un mejor control de los pacientes afectados de NL tipo IV.

© 2008 SER. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

What is the optimal maintenance therapy in type IV lupus nephritis?

ABSTRACT

Up to two-thirds of patients with systemic lupus erythematosus develop renal disease at some stage of their disease. Diffuse proliferative forms (type IV) have the worst prognosis due to the risk of progression to chronic renal insufficiency (CRI). In these patients, aggressive immunosuppressive therapy is required to induce clinical remission, followed by maintenance therapy to preserve renal function.

The first clinical trials demonstrated the need for maintenance therapy in these severe forms; regimens consisting of intravenous cyclophosphamide (CYF) administered quarterly after the induction phase reduced the risk of progression to CRI. Subsequently, because of the long-term risk posed by extended courses of CYF, the use of mycophenolate mofetil (MMF) and azathioprine for maintenance therapy was investigated. In patients with proliferative lupus nephritis, AZA and MMF are good options for maintenance therapy, but are not superior to CYF pulses. Current information on maintenance therapy in proliferative lupus nephritis is based on a small number of studies with major methodological limitations.

Consequently, there is clearly a need for further well-designed studies of the most recent therapeutic options. Equally, control of cardiovascular risk factors and the use of additional therapies that avoid the adverse effects of these immunosuppressive agents are required to improve the management of patients with type IV lupus nephritis.

© 2008 SER. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Lupus nephritis

Maintenance therapy

Immunosuppressive drugs

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: villa.nacho@gmail.com (J.I. Villa Blanco).

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica con una gran variedad de manifestaciones clínicas. Cerca de las dos terceras partes de los pacientes desarrollan afectación renal durante el curso de su enfermedad, que varía desde una microhematuria asintomática hasta un rápido deterioro de la función renal. No siempre hay una correlación entre la clínica y el tipo de lesión histológica, por lo que ante la sospecha de una nefropatía, es preciso la realización de una biopsia renal.

Desde la introducción de la biopsia renal en los años cincuenta y el microscopio electrónico en los sesenta, hasta hoy, se ha tratado de clasificar anatomopatológicamente a la nefritis lúpica (NL) en función de la afección renal. La última revisión fue realizada en Nueva York en 2003 por la Sociedad Internacional de Nefrología y Patología Renal (ISN/RPS). La NL tipo IV se caracteriza por la afectación de más del 50% de los glomérulos (difusa) y se divide principalmente en 2 grandes grupos: clase segmentaria (IV-S) si se afecta menos del 50% del glomérulo, y global (IV-G) si se afecta más del 50% del glomérulo. Clínicamente se caracteriza por presentar una proteinuria en rango variable, y es frecuente la presencia de síndrome nefrótico, hematuria, hipertensión arterial e insuficiencia renal. Suele acompañarse de unos valores elevados de anti-ADN y de una disminución significativa de las cifras de complemento. Estas formas proliferativas difusas (NL tipo IV) tienen un peor pronóstico con una probabilidad de progresión a insuficiencia renal crónica (IRC) a los 5 años situada entre el 11 y el 48% y una supervivencia a los 5 años del 17% si no se recibe tratamiento. Por tanto, este grupo de pacientes con NL tipo IV precisa un tratamiento inmunodepresor más agresivo.

Tomando el modelo oncológico de *inducción/mantenimiento de remisión*, el tratamiento de estas formas proliferativas se basa en inducir una remisión de la enfermedad con dosis altas de inmunodepresores para, posteriormente, mantener dicha remisión con dosis menores o inmunodepresores menos tóxicos y evitar brotes que contribuyan a una pérdida de nefronas y un deterioro de la función renal¹⁻⁷.

Tratamiento de mantenimiento de la nefritis lúpica. Eficacia de la ciclofosfamida

Los primeros regímenes de tratamiento para la NL se basaban principalmente en el uso de altas dosis de glucocorticoides (GC). El mantenimiento de la remisión era difícil de conseguir con dosis bajas de corticoides y la mayor parte de los pacientes requerían dosis elevadas durante largos períodos para controlar la enfermedad. Debido a su alta toxicidad y a su limitada eficacia a largo plazo se comenzaron a utilizar inmunodepresores para ahorrar GC y controlar mejor la enfermedad⁸⁻¹⁰.

Así, tanto los National Institutes of Health (NIH) como la Clínica Mayo iniciaron ensayos clínicos controlados con agentes citotóxicos para el tratamiento de inducción de la NL. En el ensayo publicado por Steinberg y Steinberg¹¹ en 1991, se evaluó a 111 pacientes durante 15 años, que recibieron diferentes pautas de inmunodepresores. Los resultados publicados demostraron que, a largo plazo, cualquier grupo que recibió CYF presentaba un mejor mantenimiento de la función renal. Igualmente todos los agentes citotóxicos demostraron su superioridad sobre los GC administrados de manera aislada.

Posteriormente los NIH diseñaron un segundo ensayo para valorar si los bolos intravenosos (i.v.) de metilprednisolona (MP) eran igual de eficaces que los bolos de CYF para preservar la función renal en pacientes con NL y si había diferencias entre los ciclos largos y los cortos de CYF para prevenir exacerbaciones¹².

En el estudio participaron 65 pacientes con NL (un 86% tipo IV) que fueron aleatorizados en 3 grupos: a) 25 pacientes que recibieron 6 bolos mensuales de MP a una dosis de 1 g/m²; b) 20 pacientes a quienes se les administraron 6 bolos mensuales de CYF a una dosis

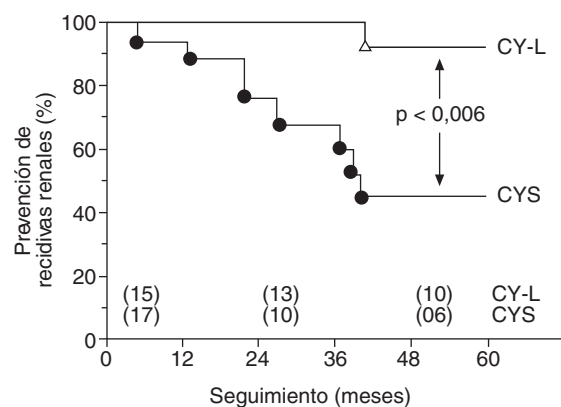


Figura 1. Ciclo largo de ciclofosfamida (CY-L) frente a ciclo corto (CY-S). Probabilidad de mantener la remisión clínica en pacientes tratados con ciclos largos o cortos de ciclofosfamida. (Modificada de Boumpas et al¹².)

de 0,5-1 g/m² –ciclo corto–, y c) 20 pacientes los que recibieron 6 bolos mensuales de CYF seguidos de bolos trimestrales durante otros 2 años a la misma dosis –ciclo largo–; todos ellos recibieron adicionalmente GC por vía oral.

Tras un seguimiento de 60 meses, los pacientes tratados con pulsos de MP tuvieron una mayor probabilidad de duplicar los valores de la creatinina sérica que los que recibieron ciclos largos de CYF ($p < 0,04$). No hubo diferencias entre los ciclos largos y cortos de CYF en cuanto al riesgo de duplicar los valores de la creatinina sérica. Además, el estudio mostró que el 90% de los pacientes que recibieron bolos trimestrales de CYF (ciclo largo) se mantenían en remisión clínica al cabo de 5 años, manteniéndose su función renal y presentando un menor porcentaje de brotes que aquellos que recibieron únicamente un ciclo corto de CYF ($p < 0,006$).

Como conclusión del estudio se destaca que los pacientes que reciben un tratamiento de mantenimiento con CYF presentan un menor porcentaje de recidivas renales y, por consiguiente, un menor riesgo de progresión a IRC (fig. 1).

Debido a los resultados obtenidos en el ensayo previo, los NIH diseñaron un nuevo estudio para determinar si: a) el tratamiento con bolos mensuales de MP durante 1 año era un sustituto adecuado de los bolos de CYF; b) si la combinación de bolos de CYF y MP era superior a los de CYF y/o MP pautados de manera independiente.

En el ensayo clínico se incluyó a 82 pacientes con NL proliferativa (75% tipo IV). Los pacientes se aleatorizaron en 3 grupos y recibieron como tratamiento: bolos mensuales de MP (1 g/m² de superficie corporal) durante al menos un año; bolos de CYF (0,5-1 g/m² de superficie corporal), administrados mensualmente durante 6 meses y, posteriormente, cada trimestre durante al menos 2 años; tratamiento combinado con bolos de CYF y MP. Todos los pacientes recibieron además GC por vía oral¹³.

Al cabo de 5 años de seguimiento se observó que un 57% de los pacientes habían alcanzado la remisión clínica. Únicamente un 29% de los pacientes del grupo de la MP había logrado esta remisión clínica frente al 85% del grupo de tratamiento combinado ($p < 0,001$) y el 62% alcanzado en el grupo de la CYF (sin observarse diferencias significativas entre los grupos de CYF). Igualmente el grupo de la MP presentó un mayor porcentaje de recidivas (36%) tras alcanzar la remisión renal y mantener dicha remisión durante al menos 1 año frente al grupo de tratamiento combinado ($p = 0,016$). No se evidenciaron otras diferencias significativas en cuanto a recidivas renales. Resultados superponibles se observaron tras valorar el porcentaje de pacientes que duplicaron los valores de la creatinina sérica al cabo de 5 años. No hubo diferencias significativas entre el grupo de la CYF administrada de manera individual y el grupo de tratamiento combinado, y sí entre el grupo de MP y el grupo de tratamiento combi-

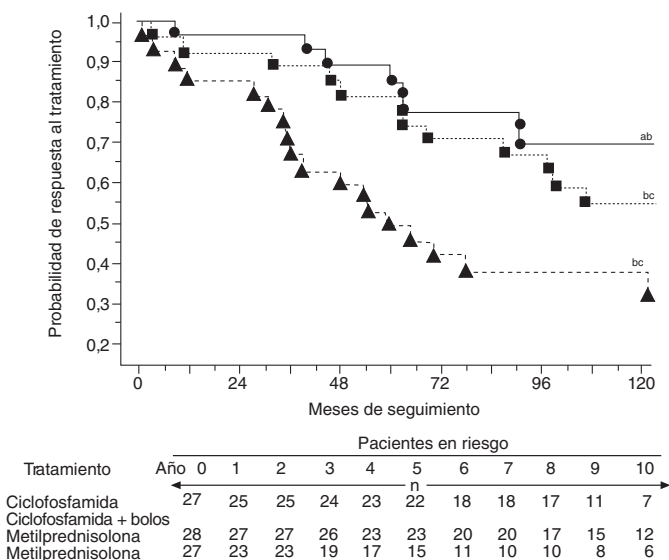


Figura 2. Efectividad del tratamiento. Ciclofosfamida + metilprednisolona (MP) (círculos) frente a ciclofosfamida (cuadrados) frente a bolos MP (triángulos). Análisis de Kaplan-Meier. $p = 0,02$: ciclofosfamida + bolos de metilprednisolona frente a metilprednisolona. $p = 0,24$: ciclofosfamida + bolos de metilprednisolona frente a ciclofosfamida. $p = 0,04$: ciclofosfamida frente a metilprednisolona. (Modificada de Illei et al¹⁴.)

nado, que mantuvieron la creatinina sérica en valores más bajos ($p = 0,028$).

Se produjeron 3 muertes durante el período de seguimiento. Dos de ellas en el grupo de CYF, debidas a un infarto agudo de miocardio (IAM) y a un cuadro de coagulación intravascular diseminada, y una en el grupo de tratamiento combinado debida a un cuadro séptico. Además, se debe destacar que un 55% de las pacientes que recibieron CYF presentaron amenorrea al cabo de 5 años ($p < 0,01$ respecto al grupo de MP). La displasia de cérvix se presentó en un 10% de los pacientes que recibieron CYF sin observarse dicha complicación en el otro grupo. A un total de 14 pacientes (17%) se les diagnosticó por primera vez de necrosis avascular ósea durante el período de seguimiento (71% de ellas de cadera), y es más frecuente en los pacientes que recibieron bolos de MP aunque las diferencias entre grupos no fueron significativas. Desde el punto de vista infeccioso no se evidenciaron diferencias significativas. Aun así, cabe señalar la alta frecuencia de infecciones por herpes zoster del grupo de tratamiento combinado (21%). No se observó ningún caso de cistitis hemorrágica entre los pacientes que recibieron CYF.

Como conclusión del estudio, se evidencia que el tratamiento con bolos de MP es claramente inferior a la CYF y que no existen claras diferencias entre el grupo de CYF y el grupo que recibió tratamiento combinado.

Seis años después, en 2001, se publica una extensión del ensayo previo tras un seguimiento medio de 11 años efectuado a los 82 pacientes que iniciaron el ensayo. Se presentan los resultados de la efectividad a largo plazo de los 3 regímenes terapéuticos así como de morbilidad y mortalidad de dichos pacientes¹⁴.

En cuanto a la efectividad de los tratamientos, los grupos que recibieron bolos de CYF tanto de manera aislada como en combinación con MP continuaron presentando un menor número de exacerbaciones, un mejor mantenimiento de la función renal y, por consiguiente, una menor probabilidad de terminar en IRC y precisar de trasplante renal y/o diálisis.

Los efectos adversos fueron similares a los observados durante los primeros años del ensayo, sin evidenciarse diferencias entre los grupos que recibieron CYF. Se produjeron 8 muertes más a añadir a las 3 que se habían producido a los 5 años de seguimiento. Una en el

grupo de MP (leucemia mieloide aguda), 5 en el de CYF (IAM, púrpura trombocitopénica idiopática [PTI], accidente cerebrovascular agudo [ACVA], neumonía por *Pneumocystis carinii* y hemorragia retroperitoneal tras biopsia renal) y otras 5 en el grupo de terapia combinada (IAM, sepsis, hemorragia cerebral, sida y complicaciones posquirúrgicas). Se siguieron observando con similar frecuencia necrosis avasculares óseas, amenorrea e infecciones debidas en mayor medida a herpes zoster y neumonías bacterianas.

Así las conclusiones que se extraen son superponibles a las previas: el tratamiento con bolos de CYF es más efectivo a largo plazo que el tratamiento con bolos de MP, sin encontrarse claras diferencias entre los grupos que recibieron CYF (fig. 2)¹⁵.

Tratamiento de mantenimiento de la nefritis lúpica. Otros inmunodepresores

Como consecuencia de los efectos secundarios ocasionados a largo plazo por la CYF y la ausencia de respuesta en determinados pacientes, se comenzaron a realizar nuevos ensayos clínicos utilizando la azatioprina (AZA) y el micofenolato mofetil (MMF) como tratamiento de mantenimiento.

En 2004, Contreras et al¹⁶ publican un ensayo clínico con 59 pacientes (un 46% de raza negra, un 49% hispanos y un 5% caucásicos); un 78% presentó NL tipo IV. Todos los pacientes reciben un tratamiento de inducción común con CYF por vía i.v., según una pauta similar a la publicada por los NIH, y un 83% de los pacientes alcanza la remisión clínica (entendida por descenso en la proteinuria, estabilización o mejora de los valores de creatinina junto con la corrección en los valores de albúmina, complemento y autoanticuerpos). Estos pacientes posteriormente fueron aleatorizados a recibir uno de los 3 regímenes terapéuticos de mantenimiento durante 1 a 3 años: CYF i.v. mensual a una dosis de aproximadamente 500 mg/m², AZA (1-3 mg/kg/día) por vía oral o MMF (500-3.000 mg/kg/día) por vía oral. Todos ellos recibieron, además, GC por vía oral¹⁷.

La supervivencia al cabo de 5 años fue claramente superior en el grupo de la AZA respecto a la CYF, y se produjeron 4 muertes en el grupo de la CYF (todas ellas por sepsis) y una en el grupo del MMF (debida a una neumonía por *P. carinii*). No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia renal pero sí en el objetivo principal del estudio (supervivencia renal más supervivencia del paciente), y fue significativamente mejor tanto en el grupo que recibió AZA como en el de MMF respecto al grupo al que se administró CYF. Menos del 50% de los pacientes que recibieron CYF se mantuvieron en remisión clínica al cabo de 5 años frente al 80% del grupo del MMF ($p = 0,02$). Por último, el número de hospitalizaciones, los días de ingreso hospitalario y las infecciones fue significativamente mayor en el grupo de la CYF respecto a los otros. Los autores concluyen que tras un tratamiento de inducción con CYF, tanto la AZA como el MMF ofrecen un mejor perfil en cuanto a riesgo-beneficio que el ofertado por la CYF como tratamiento de mantenimiento destacando su eficacia y su menor frecuencia de efectos adversos.

El estudio parece que es concebido para mostrar la no inferioridad de la AZA y el MMF como terapias de mantenimiento; los autores concluyen que ambos sobrepasan a la CYF en cuanto a eficacia y seguridad. Sin embargo, se debe señalar que la superioridad de la AZA y el MMF aparece únicamente cuando comparan la supervivencia renal más la supervivencia del paciente, sin mostrar diferencias entre los 3 grupos al comparar únicamente la supervivencia renal.

Estos resultados tan inferiores observados en el grupo de la CYF en cuanto a la mortalidad, el mantenimiento de la función renal y el porcentaje de recidivas renales se pueden explicar por diversos motivos que se muestran en la tabla 1^{18,19}.

Como conclusiones del estudio se debe señalar que tanto la AZA como el MMF son buenas opciones para el tratamiento de mantenimiento de la NL tipo IV, y destaca sobre todo por el menor porcentaje de amenorrea y días de hospitalización.

Tabla 1Principales limitaciones del estudio de Contreras et al¹⁶⁻¹⁹

Limitaciones	Consecuencia
Realizado en afroamericanos e hispanos	Subgrupo de mayor gravedad Resultados no extrapolables a caucásicos
Mayor dosis acumulada de esteroides en el grupo de ciclofosfamida	Podría explicar el aumento de infecciones de dicho grupo
Menor dosis de ciclofosfamida que la pauta de los NIH	Podría explicar la baja eficacia de la ciclofosfamida en este ensayo
Duración limitada del estudio	Los efectos reales de la inmunodepresión con ciclofosfamida se observan en seguimientos a largo plazo

NIH: National Institutes of Health.

Posteriormente Chan et al publican en 2005 un ensayo clínico en pacientes de origen asiático en el que compara el MMF con la AZA como tratamiento de mantenimiento.

Partiendo del ensayo publicado en 2000 en el que se comparaba la eficacia del MMF respecto a la CYF como tratamiento de inducción en la NL en una cohorte de 42 pacientes asiáticos a los que se siguió durante 1 año, se añaden nuevos pacientes en cada grupo y se les realiza un seguimiento durante aproximadamente 5 años^{20,21}.

Así, en total, se incluyó a 64 pacientes diagnosticados por biopsia de NL proliferativa difusa (tipo IV); 33 en el primer grupo (MMF) y 31 en el segundo grupo (CYF seguida de AZA). Dos pacientes debieron salir del ensayo (uno de cada grupo) debido a la intolerancia al tratamiento a las 4 semanas. Los pacientes aleatorizada en el primer grupo recibieron como tratamiento de inducción MMF (1 g/12 h por vía oral) durante 6 meses para después recibir como tratamiento de mantenimiento otros 6 meses de MMF, que fue posteriormente sustituido por problemas de financiación por AZA (1-2 mg/kg/día) administrada durante al menos 2 años. El tratamiento de los pacientes del segundo grupo consistió en una inducción con CYF por vía oral (2,5 mg/kg/día) durante 6 meses para, posteriormente, continuar con AZA (1-2 mg/kg/día) como tratamiento de mantenimiento. Todos los pacientes recibieron, además, GC por vía oral durante el estudio, sin observarse diferencias significativas entre las dosis administradas en cada grupo.

Los resultados del estudio, tras 5 años de seguimiento de los pacientes, no muestran diferencias significativas entre grupos en cuanto al porcentaje de éstos que alcanzó la remisión clínica tras el tratamiento de inducción. Así, un 72% de los pacientes del grupo que recibió MMF alcanzó la remisión clínica, tardando en alcanzar dicha remisión una media de $15,3 \pm 9$ semanas mientras que en el grupo de la CYF-AZA fueron un 74% tras una media de $19,7 \pm 11$ semanas ($p =$ no significativo [NS]).

No hubo diferencias a largo plazo en los valores de creatinina sérica, proteinuria y aclaramiento de creatinina, sin que tampoco se observaran diferencias en el porcentaje de recidivas entre ambos grupos. Un 70% de los pacientes del grupo de la CYF-AZA se mantuvieron en remisión clínica frente al 60% de los pacientes del grupo de MMF que continuaban en dicha remisión a los 5 años de iniciar el ensayo.

Los efectos adversos fueron menos frecuentes en el grupo del MMF. Así, el porcentaje de infecciones graves (aquellas que requirieron hospitalización o antibiótico por vía parenteral) fueron significativamente superiores en el grupo de la CYF-AZA ($p < 0,05$), sin diferencias en la dosis de GC pauta en cada grupo. Igualmente, un menor número de pacientes del grupo del MMF presentó complicaciones como alopecia, amenorrea y leucopenia ($p < 0,05$). Se produjeron 2 muertes durante el estudio, ambas en el grupo de la CYF-AZA, debidas una a una tuberculosis miliar y la otra a una hemorragia cerebral.

En resumen, los autores del estudio concluyen que el tratamiento de inducción-mantenimiento con MMF es comparable a largo plazo con el régimen de CYF-AZA en cuanto al mantenimiento de la función renal y la prevención de recidivas. Además, el régimen de MMF

mostró a largo plazo tener un perfil más seguro, y con un menor porcentaje de infecciones graves, amenorrea y leucopenia.

Sin embargo, este ensayo también presenta varios puntos cuestionables que deben comentarse:

1. Utiliza diferentes pautas de inducción en cada grupo, por lo que a largo plazo es cuestionable poder comparar 2 tratamientos de mantenimiento si la pauta de inducción ha sido diferente en cada grupo, independientemente de que el porcentaje de pacientes que alcanzó la remisión clínica tras la fase de inducción fuera similar en ambos grupos.
2. Al cabo de 1 año de iniciar el tratamiento de mantenimiento con MMF, éste debió suspenderse en un porcentaje de pacientes que lo recibía por problemas de financiación y fue sustituido por AZA, por lo que dentro de los resultados del grupo del MMF, también se incluye a pacientes que recibieron AZA como tratamiento de mantenimiento, haciendo más cuestionables las conclusiones de los autores.
3. Tras 5 años de seguimiento, únicamente 16 de los 62 pacientes seguían en el ensayo clínico, por lo que los resultados reflejados a largo plazo se deben a este escaso grupo de pacientes.
4. El mayor número de efectos adversos observados en el grupo de la CYF-AZA (sobre todo amenorrea, descrita en un 36% de estos pacientes) pueden explicarse por la administración por vía oral de la CYF; se ha publicado en varios metaanálisis que la administración mensual por vía intravenosa de la CYF ocasiona un menor porcentaje de efectos secundarios, además de un mejor mantenimiento de la función renal.

Un metaanálisis publicado recientemente compara el régimen de MMF con el de AZA, utilizados como tratamiento de mantenimiento²². Únicamente los 2 últimos ensayos comentados comparan estos fármacos como tratamiento de mantenimiento en la NL. Así, comparado con la AZA, el MMF no disminuye de manera significativa las siguientes variables: mortalidad de pacientes, probabilidad de insuficiencia renal crónica, riesgo de duplicar los valores de creatinina sérica y porcentaje de recidivas renales (fig. 3).

No hubo, igualmente, diferencias significativas en el riesgo de amenorrea e infecciones por virus herpes, aunque parece haber un menor porcentaje dentro de los pacientes que recibieron MMF. Entre los otros efectos adversos, los síntomas gastrointestinales (náuseas, diarrea...) ocurrieron con más frecuencia en el grupo del MMF; sin embargo, este grupo tuvo una tendencia a experimentar un menor porcentaje de leucopenias. Del resto de efectos adversos, no se encontró ninguna diferencia significativa^{23,24} (fig. 4).

Además, los autores advierten en el artículo de varias limitaciones a la hora de realizar el metaanálisis:

1. Ningún ensayo está realizado doble ciego.
2. El número de pacientes de los ensayos es bastante escaso, y disminuye, además, el número de los mismos tras 3 años de seguimiento.
3. Dentro de los ensayos se incluyen pacientes con formas proliferativas focales (tipo III), que aunque son un porcentaje muy bajo, pueden desviar los datos obtenidos.
4. Dentro del tratamiento de mantenimiento se incluye a pacientes que tras el tratamiento de inducción no alcanzan la remisión clínica, si bien es cierto que el número de éstos es similar en cada grupo.
5. En los 2 ensayos participan pacientes de diversas etnias, asiáticos en el de Chan et al, y sobre todo afroamericanos e hispanos en el de Contreras et al, con un bajo porcentaje de caucásicos, que presentan formas más benignas.

Recientemente, Grootsholten et al²⁵ han publicado un ensayo con pacientes neerlandeses sobre NL. Se aleatorizó a 87 pacientes, un 90% de los cuales presentaron una biopsia renal concordante con una

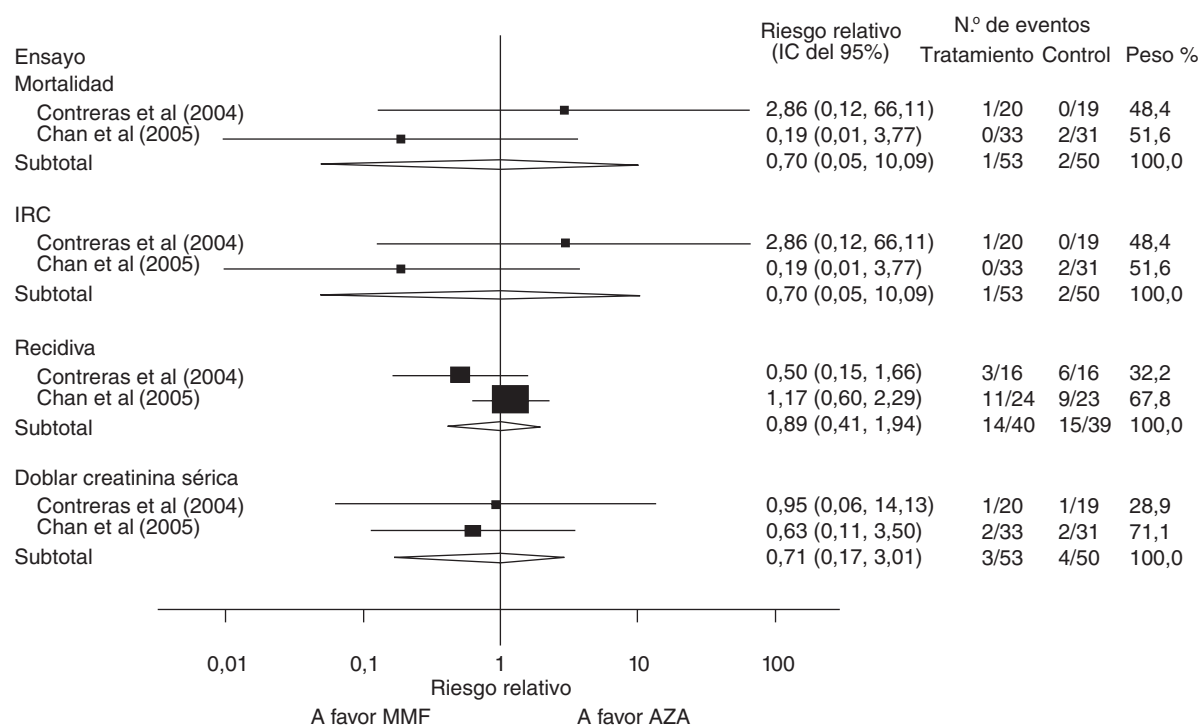


Figura 3. Micofenolato mofetil (MMF) frente a azatioprina (AZA) como tratamiento de mantenimiento. Pronóstico de los pacientes que recibieron MMF y AZA como tratamiento de mantenimiento en la nefritis lúpica. IC: intervalo de confianza; IRC: insuficiencia renal crónica. (Modificada de Zhu et al²².)

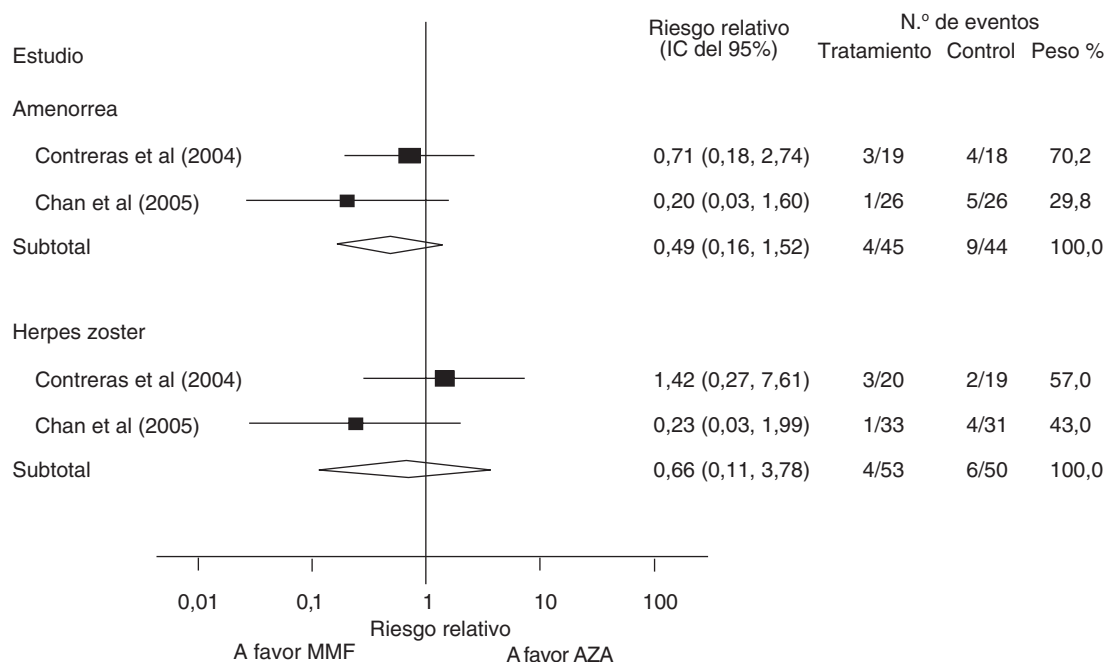


Figura 4. Micofenolato mofetil (MMF) frente a azatioprina (AZA) como tratamiento de mantenimiento. Efectos adversos. Comparación de los efectos adversos ocasionados por el MMF y la AZA como tratamiento de mantenimiento en la nefritis lúpica. IC: intervalo de confianza. (Modificada de Zhu et al²².)

glomerulonefritis proliferativa difusa (tipo IV). Este estudio multicéntrico y controlado trató de comparar el tratamiento con CYF por vía i.v. con AZA más bolos de MP.

Dentro del primer grupo, 50 pacientes reciben como tratamiento de inducción 6 bolos mensuales de CYF según una pauta similar a los ensayos del NIH (750 mg/m² por vía i.v.) para posteriormente recibir 7 bolos trimestrales de CYF (0,75-1 g/m² por vía i.v.), como trata-

miento de mantenimiento, y seguido de AZA (2 mg/kg/día). El segundo grupo, formado por 37 pacientes, recibió un tratamiento de inducción con AZA (2 mg/kg/día) junto con 7 bolos de 1 g de MP administrados en ciclos cada 2-6 semanas. Posteriormente, recibieron como tratamiento de mantenimiento AZA a la misma dosis. Todos los pacientes recibieron adicionalmente GC por vía oral sin que hubiera diferencias entre grupos.

Los resultados que presenta tras un seguimiento medio de 5,7 años son los siguientes: a) más del 95% de los pacientes del primer grupo se mantenían en remisión clínica frente a casi el 70% del grupo de la AZA; b) las recidivas ocurrieron con más frecuencia en el grupo de la AZA (riesgo relativo [RR] = 8,8; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,5-31,8), y c) la proporción de los pacientes que alcanzó el objetivo principal del estudio (no duplicar los valores de la creatinina sérica) fue superior en el grupo de la CYF (RR = 4,1; IC del 95%, 0,8-20,4) (fig. 5).

Se produjeron 2 fallecimientos dentro del grupo de la CYF (cuadro séptico y ACVA), y 3 en el grupo de la AZA (dos debidas a IAM y una por sepsis y colitis pseudomembranosa). Durante el estudio fueron más frecuentes las infecciones dentro del grupo de la AZA, entre las que destacan las debidas a virus herpes zoster (un 12% de los pacientes), si bien es cierto que todas ellas se produjeron durante los primeros 6 meses de tratamiento coincidiendo con el tratamiento con bolos de GC. Dos pacientes de cada grupo desarrollaron fallo ovárico durante el estudio, aunque las 2 pacientes del grupo de la AZA habían recibido previamente CYF²⁶.

Como conclusiones del ensayo, cabe destacar la superioridad del tratamiento con CYF, y cerca del 90% de los pacientes se mantienen en remisión clínica tras 6 años de seguimiento, resultados prácticamente superponibles a los observados en los primeros ensayos de los NIH.

Hasta el momento no se han publicado nuevos ensayos clínicos con otros agentes citotóxicos utilizados para el tratamiento de mantenimiento de la NL. Además, únicamente se han publicado series pequeñas y casos aislados con pacientes que recibieron tratamiento biológico, tratando de bloquear dianas específicas, como terapia de inducción. Igualmente se han descrito series de casos aislados de pacientes que recibieron ciclosporina A, tacrolimus o leflunomida, con unos resultados que no mejoran los regímenes expuestos previamente. Un ensayo con un número reducido de pacientes con NL que recibieron inmunoglobulinas endovenosas utilizadas como tratamiento de mantenimiento no mostró diferencias respecto a la CYF i.v., aunque su excesivo precio, el riesgo de complicaciones tromboembólicas y el desarrollo de nefropatía dificultan la realización de ensayos a largo plazo con un número adecuado de pacientes²⁷.

Medidas adicionales en el tratamiento de la nefritis lúpica

El control estricto de la presión arterial, el abandono del hábito de fumar así como una limitación en la ingesta proteica pueden ayudar a retardar el deterioro de la función renal en pacientes con NL. Además de para la nefropatía diabética, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los antagonistas del receptor de la angiotensina II, han demostrado su efecto beneficioso en pacientes con NL, al disminuir la presión arterial y aminorar la proteinuria, por lo que este grupo de fármacos se deberían pautar ya en fases tempranas de la enfermedad asociados a los tratamientos inmunodepresores, tratando de mantener de manera rigurosa unas cifras de presión arterial por debajo de 120/80 mmHg²⁸.

La hiperlipemia también debería ser tratada desde el inicio de la enfermedad para ofrecer protección frente a la afectación vascular ocasionada por el LES, especialmente en pacientes con síndrome nefrótico que asocian valores elevados de colesterol. Las estatinas por su capacidad para disminuir los valores lipídicos en suero además de por sus propiedades inmunomoduladoras e incluso antitrombóticas son una terapia atractiva para este grupo de pacientes.

En pacientes con síndrome nefrótico persistente, que tarda en ser controlado y es refractario al tratamiento, que asocian anticuerpos antifosfolípidos a títulos altos/anticoagulante lúpico se recomienda su anticoagulación por el riesgo trombótico que presentan. El uso de aspirina a bajas dosis debería ser considerado en pacientes con títulos altos de anticuerpos antifosfolípidos como prevención primaria de fenómenos trombóticos arteriales.

El tratamiento con antipalúdicos, por su efecto inmunomodulador, antiinflamatorio, así como hipolipemiente, no debería ser inte-

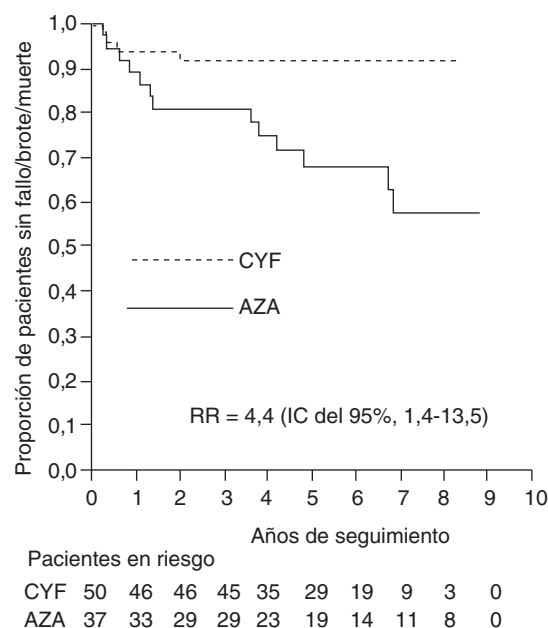


Figura 5. Efectividad de la ciclofosfámda frente a la azatioprina como tratamiento de mantenimiento. AZA: azatioprina + bolos de metilprednisolona i.v. + prednisolona v.o.; CYF: ciclofosfámda i.v. + prednisolona v.o.; IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo. (Modificada de Grootsholten et al²⁵.)

rrumpido en estos pacientes, ya que, además de ayudar a controlar las formas menores de lupus que puedan tener asociadas este grupo de pacientes, también parece tener un efecto beneficioso en la función renal, con una disminución de la proteinuria y un mayor porcentaje de remisiones clínicas de los pacientes a los que se les asocia dicho fármaco.

El uso de terapia profiláctica con trimetoprim-sulfametoxazol debe considerarse también en los pacientes que reciban dosis altas de GC combinados con otros inmunodepresores para la prevención de infecciones graves que aumentan la morbilidad de este grupo de pacientes²⁹⁻³².

Igualmente, en mujeres en edad fértil diagnosticadas de LES y que reciben tratamiento con CYF es recomendable la utilización de análogos de la hormona gonadotropina (GnRH-a) (Decapeptyl® depot) para evitar los altos porcentajes de amenorrea causados por este fármaco. Un ensayo reciente apoya esta práctica, ya que a largo plazo sólo un 5% de las mujeres que recibieron este fármaco presentaron fallo ovárico frente al 30% de los controles (*odds ratio* = 0,09; *p* < 0,05). Estas pacientes presentan como principal complicación un mayor riesgo de desarrollar osteoporosis por lo que es precisa su prevención antes y después de iniciado el tratamiento³³.

Como conclusiones generales de la revisión se debe señalar que la NL tipo IV está asociada con un mayor riesgo de progresión a IRC y con una mayor mortalidad, por lo que en las últimas décadas se ha tratado de buscar un tratamiento óptimo para este tipo de formas proliferativas en diversos ensayos clínicos. Actualmente, ningún tratamiento ha demostrado ser claramente superior a la CYF por vía i.v., como tratamiento de mantenimiento, aunque tanto la AZA como el MMF pueden ser igual de efectivos y más seguros que la CYF. Adicionalmente es necesario un riguroso control de los factores de riesgo cardiovascular junto con la prevención de los efectos adversos ocasionados por la terapia inmunodepresora con el objetivo de disminuir la morbilidad y la mortalidad de este grupo de pacientes. Existen limitaciones importantes para poder comparar los escasos ensayos existentes, por lo que se precisan nuevos ensayos y de mejor calidad para optimizar el tratamiento de mantenimiento de estas formas de NL.

Bibliografía

1. D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2007;369:587-96.
2. D'Cruz DP. Systemic lupus erythematosus. *BMJ*. 2006;332:890-4.
3. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Castellino G, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2001;357:1027-32.
4. Uramoto KM, Michet CJ, Thumboo J, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. *Arthritis Rheum*. 1999;42:46-50.
5. Appel GB, Cohen DJ, Pirani CL, Meltzer JI, Estes D. Long-term follow-up of patients with lupus nephritis: a study based on the classification of the World Health Organization. *Am J Med*. 1987;83:877-85.
6. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus*. 2006;15:308-18.
7. Renal disease subcommittee of the ACR ad hoc committee on Systemic lupus erythematosus response criteria. The ACR response criteria for proliferative and membranous renal disease in systemic lupus erythematosus clinical trials. *Arthritis Rheum*. 2006;54:421-32.
8. Donadio JV Jr, Holley KE, Ferguson RH, et al. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide. *N Engl J Med*. 1978;299:1151-5.
9. Felson DT, 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*. 1984;311:1528-33.
10. Austin HA III, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med*. 1986;314:613-9.
11. 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*. 1991;34:945-50.
12. Boumpas DT, Austin HA III, Vaughan EM, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet*. 1992;340:741-5.
13. Gourley MF, Austin HA III, Scott D, 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. Illei GG, Austin HA III, 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.
15. Lewis EJ. The treatment of lupus nephritis: revisiting Galen. *Ann Intern Med*. 2001;135:296-8.
16. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2004;350:971-80.
17. Contreras G, Tozman E, Nahar N, Metz D. Maintenance therapies for proliferative lupus nephritis: mycophenolate mofetil, azathioprine and intravenous cyclophosphamide. *Lupus*. 2005;14:S33-8.
18. Balow JE, Austin HA III. Maintenance Therapy for lupus nephritis-Something old, something new. *N Engl J Med*. 2004;350:1044-6.
19. Dooley MA, Hogan S, Jennette JC, Falk R. Cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: poor renal survival in blacks Americans. *Kidney Int*. 1997;51:1188-95.
20. Chan TM, Li FK, Tang CS, et al. Hong Kong Guangzhou Nephrology Study Group. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus. *N Engl J Med*. 2000;343:1156-62.
21. Chan TM, Tse KC, 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;16:1078-84.
22. 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.
23. Flanc RS, Roberts MA, Stripoli GFM, et al. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*. 2004;43:197-208.
24. 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.
25. Grootscholten C, Ligtenberg G, Hagen EC, et al. Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized control trial. *Kidney Int*. 2006;70:731-42.
26. Grootscholten C, Bajema IM, Florquin S, et al. Treatment with cyclophosphamide delays the progression of chronic lesions more effectively than does treatment with azathioprine plus methylprednisolone in patients with proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56:924-37.
27. Boletis JN, Ioannidis JPA, Boki KA, Moutsopoulos HM. Intravenous immunoglobulin compared with cyclophosphamide for proliferative lupus nephritis. *Lancet*. 1999;354:569-70.
28. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med*. 2008;148:30-48.
29. Buhaescu I, Covic A, Deray G. Treatment of proliferative lupus nephritis-a clinical approach. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;36:224-37.
30. Fine DM. Pharmacological therapy of lupus nephritis. *JAMA*. 2005;293:3053-60.
31. Mok CC. Therapeutic options for resistant lupus nephritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;36:71-81.
32. Erkan D, Harrison MJ, Levy R, et al. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2382-91.
33. Somers EC, Marder W, Christman GW, Ognjenovski V, McCune WJ. Use of gonadotropin-releasing hormone analog for protection against premature ovarian failure during cyclophosphamide therapy in women with severe lupus. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2761-7.