



COMENTARIO EDITORIAL

Nefritis lúpica: tratamientos para hoy y mañana

M. A. de Frutos

Nefrología. Hospital Carlos Haya. Málaga.

En las dos últimas décadas se han producido grandes avances en los resultados terapéuticos con nefritis lúpica severa, pese a que los mecanismos que inician y mantienen la enfermedad de base no han sido completamente descubiertos. La gran variedad en la severidad de presentación y pronóstico de los pacientes con lupus refuerzan la trascendencia de factores genéticos, ambientales y constitucionales que podrían modular tanto la forma de presentación como la resistencia terapéutica o incluso las recidivas.

Con el uso más racional de los esteroides y la utilización de inmunosupresores del tipo *ciclofosfamida* en pulsos mensuales (CFiv) se consigue controlar la mayoría de los pacientes con nefritis lúpica, tanto en lo que respecta a la enfermedad de base como la renal¹. Así, en el entorno occidental (donde se pueden minimizar los impactos socioeconómicos o déficits sanitarios) supervivencias de la función renal a los 5 años entre 85 y 95% son objetivos accesibles.

Comprobada la eficacia de la CFiv², los protocolos terapéuticos de la nefritis lúpica severa se han ido desplazando hacia esquemas de tratamiento que conservaran la eficacia y se redujera la toxicidad y efectos adversos de la ciclofosfamida (CF). En este sentido, pautas de tratamientos con pulsos mensuales continuados durante 24 meses han dado paso a otras en las que tan sólo se administran seis pulsos mensuales de CFiv seguidos de pulsos trimestrales durante un año más. Este esquema ha permitido reducir la cantidad total del CF recibida por estos pacientes con menor riesgo de predisposición hacia enfermedades infecciosas y neoplásicas.

En Europa la utilidad de *azatioprina* en la nefritis lúpica tras alcanzar remisiones con CF ha sido puesta en evidencia por diversos grupos. Así, resultados

preliminares de estudios controlados sugieren beneficios comparables entre azatioprina y ciclofosfamida como tratamiento de mantenimiento³.

La traslación del éxito del *micofenolato mofetil* (MMF) en los trasplantes de órganos a pacientes con nefritis lúpica permite vislumbrar que, combinado con dosis bajas de esteroides, el MMF a dosis de 1,5 a 2 g día durante 6-18 meses, es efectivo y seguro en pacientes con nefritis lúpica moderada y severa. El ensayo randomizado y controlado publicado recientemente por Chan⁴ concluye que pacientes con glomerulonefritis proliferativa difusa tratados con MMF y prednisona responden con idéntica eficacia que los tratados con CF oral y prednisona, con tasas de recidivas similares y con tendencia a presentar menores efectos adversos a corto y medio plazo.

Aunque la *plasmaféresis* como tratamiento de utilidad en el LES con nefritis lúpica severa ha quedado parado por dudosa eficacia, no se debe olvidar en casos de fracaso renal agudo en pacientes con LES en los que tanto las alteraciones clínicas (trombosis vascular), analíticas (trombopenia y anticuerpos antifosfolípido) así como la biopsia renal, muestren un cuadro compatible con microangiopatía trombótica. En estos pacientes, la utilización de plasmaféresis junto a anticoagulación y ciclofosfamida son de gran utilidad y sin alternativas⁵.

El tratamiento con *ciclosporina* debe ser valorado como una alternativa de rescate en casos en los que estén contraindicadas o hayan fracasado otras terapéuticas. Estudios no controlados en series pediátricas han permitido comprobar que el tratamiento con ciclosporina controla la proteinuria y la enfermedad sistémica lúpica, si bien efectos diversos como hipertensión, hiperpotasemia y disminución del aclaramiento de creatinina, hacen dudoso su empleo a medio y largo plazo⁶. Además, se han comunicado brotes de actividad lúpica tras suspender ciclosporina.

Entre los estudios en marcha en nefritis lúpica debemos hacer constar el multicéntrico que combina *fludarabina* y ciclofosfamida⁷. La fludarabina junto

Correspondencia: Dr. M. A. Frutos
Servicio de Nefrología
Hospital Carlos Haya. Málaga
E-mail: mfrutos@hch.sas.junta-andalucia.es

a la *cladribina* son análogos de adenosina halogenados, que han mostrado su utilidad en procesos linfoides malignos y que, teóricamente, presentan ventajas sobre otros inmunosupresores ya que su activación depende de la presencia de kinasas que se encuentran en la mayoría de las células linfoides. Su mecanismo de acción sería a través de linfopenia (en ocasiones con neutropenia y trombopenia) y a corto plazo se espera confirmación de resultados para iniciar pautas de administración.

El conocimiento más detallado de la respuesta inmune y de los mecanismos de replicación de linfocitos B ha permitido iniciar nuevos tratamientos en nefritis lúpica. Ensayos en animales y en humanos del *LJP 394* (tetrámero de DNA sintético con afinidad para los receptores específicos de DNA en los linfocitos B) que consigue disminuir la síntesis de anticuerpos anti DNA, han comprobado como la administración intravenosa de 50 mg de LJP 394 provoca una reducción inmediata de los títulos de anticuerpos anti-DNA del 40%. Pese a las importantes expectativas iniciales, parece que su eficacia en las formas graves de nefritis lúpica sería en la prevención de brotes de actividad⁸. Sin embargo, es preciso su utilización en combinación con prednisona y ciclofosfamida permitiendo, al parecer, menores dosis y menor toxicidad de inmunosupresores.

El *trasplante de médula ósea* (progenitores hematopoyéticos) autólogo o alogénico puede ser una última opción en situaciones límite con gran afectación multisistémica y elevado riesgo vital. Con este enfoque, clones de linfocitos T y B que han perdido su regulación serían eliminados y la enfermedad lúpica teóricamente controlada⁹.

Finalmente, el desarrollo de tratamientos con nuevas moléculas, como anticuerpos monoclonales *anti-CD40L*, dirigidos a bloquear pasos claves de la res-

puesta inflamatoria, constituyen un nuevo reto en el tratamiento de la nefritis lúpica¹⁰. Futuros avances en el conocimiento del sistema inmune permitirán enfoques terapéuticos selectivos que, presumiblemente, serán más eficaces y menos tóxicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Frutos MA, Rivilla A, García I, Burgos D, Valera A, Martín-Reyes G, Caello M, López de Novales E: Tratamiento con ciclofosfamida intravenosa del lupus eritematoso sistémico severo. *Nefrología* 10: 88-93, 1990.
2. Balow JE, Austin HA III: Progress in the treatment of proliferative lupus nephritis. *Curr Opin Nephrol Hypert* 9: 107-115, 2000.
3. Gordon C, Dostal C, Petera P, Dadoniene J, Friffiths B, Rozman E: EULAR trial pulse cyclophosphamide versus continuous cyclophosphamide followed by azathioprine in lupus nephritis. *Arthritis Rheumatism* 42: S167, 1999.
4. Chan TM, Li FK, Tang CSO: Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 343: 1156-1162, 2000.
5. Amigo MC, Khamashta MA: Antiphospholipid (Hughes) syndrome in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North AM* 26: 331-348, 2000.
6. Fu LW, Yang LY, Chen WP, Lin CY: Clinical efficacy of cyclosporin A Neoral in the treatment of paediatric lupus nephritis with heavy proteinuria. *Br J Rheumatol* 37: 217-221, 1998.
7. Boumpas DT, Tassioulas IO, Fleisher TA, Vaughan E, Piscitelli S, Kim Y, Pucino F, Balow JE, Asutin HA: A pilot study of low-dose fludarabine in membranous nephropathy refractory to therapy. *Clin Nephrol* 52: 67-75, 1999.
8. Wallace DJ: Clinical and pharmacological experience with LJP-394. *Expert Opin Investig Drugs* 10: 111-117, 2001.
9. Tyndall A: Immunoablation and haemopoietic stem cell transplantation for severe autoimmune disease with special reference to systemic lupus erythematosus. *Lupus* 10: 214-215, 2001.
10. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hughes GR: Therapy of systemic lupus erythematosus: new agents and new evidence. *Expert Opin Investig Drugs* 9: 1581-93, 2000.