



EDITORIAL

Luces y sombras en el tratamiento de la nefritis lúpica

M. A. Frutos

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune sin cura definitiva aunque en las últimas décadas se ha progresado notablemente a nivel celular, molecular y genético con avances que han facilitado conocer mejor los mecanismos inmunopatogénicos involucrados. Con ello se han logrado notables avances terapéuticos y mejor pronóstico de la afectación renal optimizando el uso de antiguos y nuevos inmunosupresores.

La nefritis lúpica influye de forma significativa en el pronóstico de supervivencia¹, por lo que la biopsia renal mantiene su utilidad tanto en diagnóstico como en la clasificación histológica del daño renal. Así no es de extrañar, que la nefritis lúpica lidere actualmente el ranking de biopsias realizadas en España en riñones nativos².

Los esquemas terapéuticos actuales de nefritis lúpica distinguen dos periodos: fase inicial o de inducción con fármacos y dosis singulares y fase de mantenimiento, para consolidar remisiones, evitar recidivas y minimizar los efectos adversos de los fármacos en el tratamiento prolongado.

El presente es mucho más optimista que el pasado en el tratamiento de la nefritis lúpica severa. Han mejorado notablemente los indicadores de supervivencia tanto de función renal como de los pacientes. Quedan como objetivos pendientes, conseguir incrementar la tasa de remisiones parciales o completas, disminuir las recidivas y bajar la incidencia de efectos adversos colaterales. Con estos tres logros se aportarán mejoras en cantidad y en calidad de vida de estos pacientes afectados por una enfermedad crónica y grave.

Actualmente se dispone de diferentes inmunosupresores que junto a corticoides han proporcionado combinaciones de probada utilidad para los tipos más graves: proliferativa y membranosa. Los corticosteroides en pulsos de 500-1.000 mg durante 3 días se contemplan

en la mayoría de protocolos en pacientes con nefritis lúpica aguda y severa por su rápida y potente acción antiinflamatoria. Tanto en inducción como en mantenimiento, los regímenes con inmunosupresores incluyen corticoides en cantidades variables y progresivamente decrecientes para minimizar complicaciones.

La ciclofosfamida ha permitido cambiar de forma muy favorable las expectativas de evolución hacia la insuficiencia renal crónica de pacientes con LES. En los últimos 20 años y administrada en pulsos intermitentes por vía intravenosa ha sido el tratamiento preferido en todo el mundo, al menos para la fase de inducción. Las sucesivas evoluciones de los protocolos han permitido evidenciar que disminuir dosis de ciclofosfamida y tiempo de administración es posible si en la fase de mantenimiento se opta por dosis más espaciadas de ciclofosfamida o alternativas como azatioprina, micofenolato o ciclosporina³⁻⁵. Los pacientes tratados con ciclofosfamida presentan efectos adversos (principalmente infecciosos y de toxicidad ovárica) si bien merece la pena destacar que en los estudios españoles y europeos estos se han presentado con menor frecuencia y severidad que en series americanas, circunstancia en la que parecen influir aspectos genéticos, ambientales y sociales.

La azatioprina ha sido utilizada ampliamente en nefritis lúpica ante la hipótesis de menor toxicidad que la ciclofosfamida a largo plazo y ha sido un fármaco útil en terapias de mantenimiento^{6,7}. En el momento actual se espera la publicación de al menos dos importantes estudios controlados que comparan su eficacia en terapia de mantenimiento frente a micofenolato, teniendo presente que los costes de cada uno de estos fármacos son muy dispares y para algunos países difícilmente asumibles.

El micofenolato se ha demostrado útil en nefritis lúpica y de efectividad equivalente tanto en fases de inducción como de mantenimiento. Sin embargo, en el trabajo prospectivo más recientemente publicado, la tasa de remisión parcial o total solo alcanzó al 52,1% de la muestra⁸. Queda por definir las dosis mínimas

Correspondencia: Miguel Frutos
E-mail: mfrutos@senefro.org

eficaces, tiempo de administración tras alcanzar la remisión y si los efectos antiproliferativos de micofenolato además de prevenir la evolución hacia el deterioro de la función renal pudieran también ser de utilidad en evitar la incrementada tendencia a la arteriosclerosis presente en este tipo de pacientes⁹.

Como fármacos en desarrollo están los deplecionantes de linfocitos B y terapias inhibitoras de citoquinas¹⁰. Ambas estrategias buscan acciones más delimitadas en pasos específicos de la respuesta inmune. El rituximab, anticuerpo monoclonal que se une al antígeno CD20 y depleciona de linfocitos B la sangre periférica, ha mostrado en estudios preliminares, que puede ser de utilidad en pacientes con LES severo mejorando proteinuria, aclaramiento de creatinina e indicadores de actividad. Sin embargo, la limitada duración de su acción obliga a repetir la administración de rituximab¹¹. El estudio LUNAR, actualmente en desarrollo, se ha diseñado para delimitar prospectivamente la utilidad de rituximab solo o asociado a micofenolato¹².

La utilidad de fármacos que bloqueen la coestimulación de linfocitos T ha sido ensayada con el anti-ligando CD-40 (CD-154) si bien complicaciones tromboembólicas han obligado a replantear dosis y medicación concomitante¹³.

Se han completado los ensayos en fase 2 para el bevilumab (anti-BlyS) al parecer fármaco deplecionante de subpoblaciones de linfocitos B que logra disminuir concentraciones de anticuerpos anti-DNA, incrementa la fracción de C4 y reduce la frecuencia de recidivas con mejores índices de actividad de la enfermedad y buena calidad de vida. Nuevas dianas se han encontrado en modelos de LES en ratones que están abriendo líneas de investigación para su posterior aplicación en humanos¹⁴.

Las expectativas terapéuticas deberán pasar la prueba de los ensayos clínicos que han dejado desilusión con fármacos como el abetimus (LJF354) que como tolerágeno parecía actuar reduciendo recidivas por mecanismos de unión a linfocitos B que producirían anergia o apoptosis. Lamentablemente, no hay balas mágicas en los tratamientos actuales ni previsiblemente en los futuros para la nefritis lúpica pero el futuro se vislumbra con más luces que sombras.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P y cols. 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* 82: 299-308, 2003.
2. López-Gómez, JM. Registro SEN. En: http://www.senefro.org/modules/subsection/files/regn05.madrid.pps?check_idfile=2456.
3. Chan TM, Li FK, Tang CS y cols. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 343: 1156-1162, 2000.
4. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D y cols. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial. A randomized trial of low-dose versus high dose intravenous cyclophosphamide. *Arthr Rheum* 46: 2121-2131, 2002.
5. Moroni G, Doria A, Mosca M y cols. A randomized pilot trial comparing cyclosporine and azathioprine for maintenance therapy y diffuse lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 925-932, 2006.
6. Chan TM, Li FK, Wong RW, Chan KW, Chen IK. Sequential therapy for diffuse proliferative and membranous lupus nephritis: cyclophosphamide and prednisolone followed by azathioprine and prednisolone. *Nephron* 71: 321-327, 1995.
7. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O'Nan P, Roth D. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 350: 971-980, 2004.
8. Ginzler E, Dooley MA, Aranow C y cols. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 353: 2219-2228, 2005.
9. Chng, HH Management of systemic lupus erythematosus in the coming decade: potentials and challenges. *APLAR Journal of Rheumatology* 9: 419-424, 2006.
10. Anolik JH, Aringer M. New treatments for SLE: cell-depleting and anti-cytokine therapies. *Best Prac Res Clin Rheumatol* 19: 859-878, 2005.
11. Ng KP, Leandro MJ, Edwards JC, Ehrenstein MR, Cambridge G. Repeated B cell depletion in treatment of refractory systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 65: 942-945, 2006.
12. Appel G, Looney RJ, Eisenberg RA y cols. Protocol for the Lupus Nephritis Assesment with Rituximab (LUNAR). *J Am Soc Nephrol* 17: 573A, 2006.
13. Boumpas DT, Furie R, Manzi S y cols. A Short Course of BG9588 (Anti-CD40 Ligand Antibody) Improves Serologic Activity and Decreases Hematuria in Patients with Proliferative Lupus Glomerulonephritis. *Arthr Rheum* 48: 719-727, 2003.
14. Wiesendanger M, Stanevsky A, Kovsky S, Diamond B. Novel therapeutics for systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 18: 227-235, 2006.