

Ver Documento de consenso en *Nefrología 2012;32(Suppl.1):1-35**

Nefritis lúpica: en busca de un futuro mejor

Miguel Á. Frutos¹, Manuel Praga², Carlos Quereda³, Francisco Rivera⁴, Alfons Segarra⁵

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

² Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

³ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

⁴ Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario de Ciudad Real

⁵ Servicio de Nefrología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Nefrología 2012;32(2):136-8

doi:10.3265/Nefrologia.pre2012.Feb.11374

La Sociedad Española de Nefrología y la Sociedad Española de Medicina Interna han presentado recientemente el Documento de consenso para el diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica¹, que busca facilitar decisiones diagnósticas y terapéuticas a los profesionales involucrados en la atención de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y que presentan alteración de la función renal.

El documento publicado reúne, en cinco capítulos elaborados tras una exhaustiva revisión bibliográfica, un amplio listado de recomendaciones que actualizan el conocimiento y apoyan, con distintos grados de evidencia, decisiones trascendentes en el manejo clínico de pacientes con nefritis lúpica.

La colaboración entre estas dos sociedades científicas se sustenta en puntales sólidos del enfoque multidisciplinar que, desde las etapas iniciales del diagnóstico y la evaluación del tipo de afectación renal, la elección del tratamiento más adecuado y su seguimiento, deben tenerse en consideración para este tipo de pacientes con enfermedad crónica. Los objetivos esenciales serán siempre identificar problemas lo antes posible y que se puedan prevenir o tratar del modo más eficaz para alcanzar, así, máximos grados de remisión y durante períodos prolongados.

Un número importante de estudios han salido a la luz en las últimas décadas aportando nuevas y, en algunos casos, tan contundentes como esperadas evidencias, que están permitiendo tratar de forma personalizada, eficaz y, en general, con menos complicaciones a pacientes con nefritis lúpica. Este

nuevo panorama está logrando notables avances en la calidad y la cantidad de vida al mejorar el control de la actividad inmunológica del LES y recuperar, en mayor o menor medida, el deterioro producido por la enfermedad renal.

La afectación renal en el LES alcanza a la mitad de los pacientes en algún momento de la enfermedad y tiene gran trascendencia, ya que va a influir de modo independiente en la supervivencia del paciente. Tanto es así que la valoración de la proteinuria, el sedimento urinario y el filtrado glomerular son análisis que siempre tienen que aparecer en la valoración de pacientes con LES, tanto en la visita inicial como en las sucesivas revisiones. Además, la biopsia renal realizada en las circunstancias que se recomiendan garantiza delimitar con precisión el tipo y la extensión del daño renal y justifica la elección de tratamientos que en ningún caso están exentos de riesgos. La decisión entre las diferentes alternativas terapéuticas que se contemplan en la Guía se debe sustentar en características clínico-patológicas individuales, teniendo en mente que se debe evitar tanto la infraterapéutica (más riesgo de daño orgánico irreversible) como la sobreterapéutica (más complicaciones y de mayor gravedad).

Recientemente hemos podido conocer alguno de los mecanismos del desarrollo de nefritis lúpica en el contexto de linfocitos B hiperactivos, que implica a una proteína Lyn alterada y que habitualmente regula la activación de las células B. Alguno de estos culpables se encuentra entre los basófilos y los mastocitos, dos de las estirpes celulares relacionadas en la patogenia que involucra a linfocitos Th2². Son grandes avances para cercar el origen de la enfermedad y para poder afinar dianas terapéuticas.

Entre los hitos terapéuticos más notables en nefritis lúpica, hay que colocar los pulsos de ciclofosfamida asociados a esteroides. Su amplia utilización permitió alcanzar las mayores tasas de remisiones, tanto de la enfermedad lúpica en general

Correspondencia: Miguel Á. Frutos

Servicio de Nefrología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya.

Avda. Carlos Haya, 82. 29010 Málaga.

mangel.frutos.sspa@juntadeandalucia.es

mfrutos@senefro.org

* También puede verse en la dirección web: <http://www.revistanefrologia.com/revistas/P1-E533/P1-E533-S3422-A11298.pdf>

como de la afectación renal en particular; hoy día, cualquier tratamiento que pretenda ser una alternativa a la ciclofosfamida debe probar que no es inferior a ésta en potencia y eficacia, y tiene que ofrecer ventajas adicionales respecto a ciclofosfamida, al menos en tres de las áreas donde todavía esperamos progresos: efectos adversos, recidivas y no respondedores. Si bien con la ciclofosfamida habíamos alcanzado altas cotas de remisión, no podíamos mostrarnos tan satisfechos a la hora de explicar el precio pagado, ni tampoco cuando la evidencia del elevado grado de recidivas obligaba a mantener la inmunosupresión durante largos períodos, a veces durante toda la vida.

Afortunadamente, diversos estudios controlados y bien diseñados han permitido introducir novedades terapéuticas que suponen, sin ninguna duda, pasos firmes hacia delante. En un primer momento, la constatación de que pautas de inducción con ciclofosfamida durante menores períodos de tiempo eran capaces de lograr la misma eficacia que las inicialmente empleadas, incluso administrando dosis menores^{3,4}, abrieron paso a los más recientes logros en los que la experiencia con micofenolato (en tanto que fármaco «amigable» tras los éxitos logrados en trasplante renal) acreditó su alternativa a ciclofosfamida, tanto en fases de inducción⁵ como de mantenimiento^{6,7}, para una mayoría de pacientes con nefritis lúpica, con ventajas respecto a la azatioprina en eficacia, intervalo hasta recidivas y tiempo hasta terapia de rescate.

Dentro del capítulo de resistencias o refractariedad a ciclofosfamida o micofenolato, la Guía permite modular las actuaciones que, en algunos casos, pasarán por repetir la biopsia renal buscando cambios y, en otros, por ofrecer pautas de inmunosupresión combinada con triple terapia, sin olvidar, para cierto tipo de pacientes, los agentes biológicos deplecionantes de linfocitos B, anticalcineurínicos o inmunoglobulinas, donde todavía las evidencias no son contundentes y, por tanto, las recomendaciones, controvertidas, probablemente por la heterogeneidad de categorías en la presentación clínica y otros muchos factores que pueden influir en la disparidad de respuestas.

Cuando la experiencia profesional tratando a pacientes con nefritis lúpica se mide no en años, sino en décadas, nos damos cuenta de la importancia que tienen determinadas precauciones. En este sentido la Guía trata de forma destacada la política actual de ahorro de esteroides, una estrategia que debe tutelar siempre nuestras recomendaciones terapéuticas porque, tras haber logrado cronificar la enfermedad, es preciso imaginar ese organismo veinte o más años después. Es en esa línea donde cobra importancia el tratamiento concomitante con antiproteínúricos, sobre todo en aquellos casos con proteinuria resistente o residual y que ahora sabemos que nunca es inocua y que, cuanto menor, mejor. Si sólo miráramos el riñón y sus alteraciones, perderíamos perspectiva y objetividad sobre la protección del riesgo cardiovascular o la

protección ósea, quedando un déficit en el enfoque terapéutico global del paciente con LES. De ahí la importancia que tienen los abordajes multidisciplinares cuando sean posibles, ya que aportan grandes ventajas en prevención (arteriosclerosis, profilaxis de infecciones y complicaciones osteoarticulares) y en circunstancias particulares (insuficiencia renal, gestación, síndrome antifosfolípido), incluso para aquellos que alcanzaron aparentemente buenos grados de remisión en LES y nefritis.

El documento de consenso incluye también una serie de recomendaciones para situaciones especiales, entre las que hay que destacar actuaciones para estadios avanzados de enfermedad renal crónica y posibilidades de tratamiento renal sustitutivo, al que llegarán cerca del 20% de todos los pacientes con nefritis lúpica⁸, complicación que, en el presente, no impide alcanzar buenos resultados con diferentes tratamientos de diálisis o trasplante renal⁹.

Cuando se habla del futuro, siempre pensamos en nuevos fármacos que traten mejor la nefritis lúpica y, sin duda, es la vía para mantener la esperanza. Es lógico, así ha sido hasta ahora y es de esperar progresos en años venideros, aunque sin olvidar algunos fármacos no necesariamente nuevos, como los antipalúdicos, que regresan a la actualidad como tratamiento concomitante. Los fármacos que formarán parte del tratamiento futuro en nefritis lúpica estarán algo más cerca de lo ideal, ya que irán dirigidos a dianas específicas y con menores efectos adversos. Serán tratamientos ajustados para cada individuo y grado de afectación. Con la ayuda de biomarcadores, se podrá cuantificar mejor la severidad de la enfermedad y la respuesta terapéutica que con la proteinuria, el sedimento o el aclaramiento de creatinina. Se podrá diferenciar mejor un brote de actividad lúpica respecto a otros procesos de causa no inmunológica pero que impliquen daño orgánico. Esto, que hoy parece complejo, está cerca de ser una realidad.

Con estos ambiciosos objetivos, la Guía SEMI-SEN para el diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica debería ser una herramienta útil que facilite la toma de decisiones al abrigo del mejor conocimiento actual y con la idea de que tanto el presente como el futuro de nuestros pacientes con nefritis lúpica pueda ser indudablemente mejor.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ruiz Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, Jiménez Alonso J, Praga M, Pallarés L. Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica.

- Documento de consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.). *Nefrología* 2012;32 Suppl(1):1-35.
2. Charles N, Hardwick D, Daugas E, Illei GG, Rivera J. Basophils and the T helper 2 environment can promote the development of lupus nephritis. *Nat Med* 2010;16:701-7.
 3. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ede R, Damieli 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.
 4. Frutos MA. Ciclofosfamida intravenosa en nefritis lúpica: veinte años reduciendo dosis. *Nefrología* 2007;27:12-22.
 5. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1103-12.
 6. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2011;365:1886-95.
 7. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Petrovic R, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2083-9.
 8. Costenbader KH, Desai A, Alarcón GS, Hiraki LT, Shaykevich T, Brookhart MA, et al. Trends in the incidence, demographics and outcomes of end-stage renal disease due to lupus nephritis in the US from 1995-2006. *Arthritis Rheum* 2011;63:1681-8.
 9. Contreras G, Mattiazzi A, Schultz Dr. Kidney transplantation outcomes in African-, Hispanic- and Caucasian-Americans with lupus. *Lupus* 2012;21:3-12.