

ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Actualidad en el tratamiento de la nefritis lúpica proliferativa

## Update on the treatment of proliferative lupus nephritis

Luis Alonso González<sup>1</sup>, José Fernando Molina<sup>2</sup>, Gloria María Vásquez<sup>3</sup>

### Resumen

La nefropatía lúpica (NL) es una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) la cual tiene un impacto directo en la supervivencia de estos pacientes. El uso de un tratamiento inmunosupresor agresivo ha mejorado la supervivencia renal y de los pacientes. Los objetivos de esta terapia inmunosupresora son la obtención de una remisión temprana, evitar la aparición de exacerbaciones y la progresión a insuficiencia renal crónica con la mínima toxicidad posible. El tratamiento con pulsos intravenosos mensuales de ciclofosfamida y de glucocorticoides (el régimen del Instituto Nacional de Salud) como tratamiento de inducción y la administración a largo plazo de pulsos venosos de ciclofosfamida o con azatioprina ha llegado a ser el tratamiento estándar de la NL proliferativa severa. El micofenolato mofetil es una alternativa a la ciclofosfamida en el tratamiento de inducción y de mantenimiento de la NL proliferativa. Existen otras opciones terapéuticas para la NL resistente como regímenes más agresivos de ciclofosfamida (a expensas de una mayor toxicidad), inhibidores de la calcineurina, gamaglobulina hiperinmune intravenosa, inmunoadsorción y terapias dirigidas contra la célula B.

**Palabras clave:** nefritis lúpica, agentes citotóxicos, micofenolato mofetil, linfocitos B, rituximab.

### Summary

Lupus nephritis (LN) is an important cause of morbidity and mortality in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). The use of aggressive immunosuppressive treatment has improved both patient and renal survival. The objectives of this therapy should be to achieve a prompt renal remission, to avoid renal flares and progression to chronic renal failure with minimal toxicity. Treatment with monthly intravenous cyclophosphamide and glucocorticoids (National Institute of Health regimen) as induction treatment and long-term administration of venous pulses of cyclophosphamide or azathioprine has become standard treatment for severe proliferative LN. Mycophenolate mofetil is an alternative to cyclophosphamide for induction and maintenance therapy of proliferative LN. There are other therapeutic options for resistant LN as more aggressive cyclophosphamide regimens, but at the expense of more toxicity, calcineurin inhibitors, intravenous immunoglobulin, immunoadsorption and therapies that selectively target B cells.

**Key words:** lupus nephritis, cytotoxic agents, micophenolate mofetil, B-lymphocytes, rituximab.

1 Profesor Sección de Reumatología, Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

2 Profesor de Reumatología, Facultad de Medicina, Universidad CES; director médico, Reumalab. Medellín, Colombia.

3 Grupo de Reumatología, Universidad de Antioquia, Grupos de Inmunología celular e inmunogenética. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Recibido: Enero 15/2009  
Aceptado: Marzo 13/2009

## Introducción

La nefropatía es una manifestación frecuente y grave del lupus eritematoso sistémico (LES). Usualmente se desarrolla durante los primeros cinco años después del diagnóstico y su prevalencia es de 60% en adultos y 80% en niños con LES<sup>1-3</sup>. Además, tiene un impacto directo en la supervivencia de los pacientes lúpicos<sup>4,5</sup>. Sin embargo, gracias a un diagnóstico temprano, a los avances terapéuticos y a la prevención de las complicaciones derivadas del tratamiento, la supervivencia de los pacientes con nefritis lúpica (NL) a mejorado en los últimos 40 años. Mientras en la década de los cincuenta, la tasa de supervivencia a cinco años en pacientes con NL era cerca del 0%, en los noventa la supervivencia fue del 83% al 92% a cinco años y de 74% a 84% a diez años<sup>4</sup>. Por otra parte, entre un 10% y un 27% de los pacientes con NL, particularmente aquellos con glomerulonefritis proliferativa, desarrollan finalmente una insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) al cabo de cinco a diez años del diagnóstico<sup>6-9</sup>.

Aunque la supervivencia ha mejorado dramáticamente en pacientes con NL proliferativa focal y difusa, su tratamiento estándar establecido por el *National Institutes of Health* (NIH) se ha asociado con diversos efectos adversos, principalmente el desarrollo de neoplasias, infecciones y falla gonadal prematura<sup>10-14</sup>. Sin embargo, las nuevas terapias son alentadoras ya que poseen una eficacia similar o mayor y menos toxicidad<sup>15-20</sup>.

El manejo de la NL proliferativa focal (clase III), de la difusa (clase IV) y de la membranosa asociada con lesiones clase III (Vc) o clase IV (Vd) es el mismo ya que ambas tienen pronósticos similares y consta de dos fases. La primera, o inducción de la remisión, cuyo objetivo es la remisión del proceso inflamatorio renal y evitar la progresión hacia la cronicidad. La segunda fase es la de mantenimiento de la remisión, cuyo objetivo es evitar la aparición de nuevas exacerbaciones renales<sup>21,22</sup>. La remisión renal se define como la estabilización o mejoría en la función renal, la presencia de un sedimento urinario inactivo, proteinuria < 1g/día y normalización (idealmente) del complemento C3 por al menos

seis meses<sup>23</sup>. El objetivo de esta revisión es actualizar al lector sobre los resultados de los diferentes estudios clínicos aleatorizados controlados y de los meta-análisis publicados sobre las terapias utilizadas en los regímenes de inducción y mantenimiento de la NL proliferativa, la cual representa la forma más severa de compromiso renal en LES. También se incluye una revisión sobre otras terapias alternativas en el tratamiento de la NL proliferativa, incluyendo las terapias biológicas que actualmente están bajo investigación.

## Metodología

Se revisó la literatura sobre las estrategias terapéuticas utilizadas en NL proliferativa de 1971 a 2009, utilizando el motor de búsqueda PubMed de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos.

## Terapia de inducción

**Terapia convencional del NIH.** La terapia con ciclofosfamida ha sido efectiva en el manejo de la NL proliferativa con un aumento en la supervivencia renal. Investigadores del NIH llevaron a cabo diversos estudios aleatorizados controlados en los que evaluaron terapias con ciclofosfamida (oral o en bolos intermitentes intravenosos) y glucocorticoides<sup>10,11,24-26</sup> y demostraron que los regímenes que contienen ciclofosfamida son mejores que la monoterapia con glucocorticoides en la preservación de la función renal<sup>10</sup>. En el segundo estudio se encontró una mayor eficacia para preservar la función renal, de los bolos mensuales intravenosos de ciclofosfamida (0,5-1,0 g/m<sup>2</sup>) por seis meses que de los bolos mensuales de metilprednisolona. Además, la adición de un régimen de mantenimiento con bolos trimestrales de ciclofosfamida por dos años más fue más efectiva para disminuir la tasa de exacerbaciones renales que un curso corto (seis meses) de bolos mensuales de ciclofosfamida<sup>25</sup>. El tercer estudio demostró que la terapia combinada con bolos mensuales de metilprednisolona (1 g/m<sup>2</sup>) y de ciclofosfamida era significativamente más efectiva para inducir remisión que los bolos de metilprednisolona<sup>11</sup>. Luego de un seguimiento a largo plazo, la terapia combinada con bolos de metilprednisolona y de ciclofosfamida fue más efectiva que la monoterapia con bolos de metil-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3385632>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3385632>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)