

TRATAMIENTO DE LA NEFRITIS LUPICA REVISION DE LA LITERATURA

Oscar Rodríguez Ocampo.*
Francisco J. Mora Palma.*

SUMMARY

Chronic renal failure and death due to lupus nephritis is very frequent all over the world. Therefore early treatment will help delay or avoid the progression to chronic renal failure. The role for the treatment, has been reported by famous medical centers without any doubt, to get the best results from treatment, we have to follow these rules, which have been shown in the literature. For this reason, we reviewed the reports up the date, therefore to treat our patients better.

INTRODUCCION

El lupus eritematoso sistémico (LES), como lo indica su nombre es multisistémico; se caracteriza por la producción de auto anticuerpos e inflamación mediada por proceso in-

mune; puede llegar a incluir órganos vitales y causar la muerte. El tratamiento dependerá de la gravedad del proceso, y de las lesiones que pueda estar causando a diferentes órganos o sistemas. No existe tratamiento curativo para el LES al presente; los fármacos que se usan alivian los síntomas y evitan que la enfermedad progrese; esos medicamentos tienen muchos efectos secundarios, algunos graves y hasta fatales. La lesión renal por el LES es relativamente frecuente, en algún momento de la evolución; un 90% de los pacientes, en ella, tendrán lesión renal. En el manejo de estos pacientes intervienen varias especialidades, teniendo vital importancia el papel del médico general, quien frecuentemente es el primero que tiene contacto con estos pacientes, en quienes el diagnóstico

temprano es de vital importancia para el pronóstico.

DATOS HISTÓRICOS

El término lupus deriva del latín lobo, por el aspecto que las lesiones inflamatorias da a la cara de estos pacientes. El término eritema centrífugo fue introducido en 1833, y cambiado por Cazenave a lupus eritematoso. El rash en alas de mariposa, fue descrito en 1845 y relacionado con el LES. Entre 1895 y 1903, Osler describió lesiones en el sistema nervioso central, pericardio, miocardio y riñones. En 1922 se reportaron cuatro casos de glomerulonefritis crónica secundaria a LES. En 1935 fueron descritas las asas de alambre en casos de autopsia. Klemperer, en 1941 introdujo el nombre de enfermedad difusa de la coláge-

* Servicio de Nefrología y Hemodiálisis. Hospital Dr. Rafael Angel Calderón Guardia.

na. Entre 1920 y 1930, los hallazgos para el diagnóstico del LES incluían: prueba falsa para sífilis, cuerpos hemotóxicos, cuerpos citoides en el ojo, lesiones en asa de alambre, lesiones en anillos de cebolla en arterias esplénicas, endocarditis de Liebman Sacks. En 1948 Hargraves y col. describieron las células LE. El tratamiento para el LES col. fue inadecuado hasta 1949 en que fueron introducidos los esteroides; después vinieron la mostaza nitrogenada, antibióticos, etc. (35)

INDICACIONES PARA LA BIOPSIA RENAL

Todavía existe controversia en cuanto a la necesidad de la biopsia renal; que biopsia renal es útil, no cabe duda, que la biopsia renal es absolutamente necesaria, muchos lo dudan. Los pacientes con insuficiencia renal aguda, un sedimento urinario con datos de mucha actividad, un cuadro clínico de LES y pruebas serológicas positivas, casi con seguridad se trata de una nefritis lúpica proliferativa; estos pacientes no requieren una biopsia renal. La principal indicación es en aquellos pacientes con un cuadro clínico menos severo, proteinuria moderada con síndrome nefrótico y un sedimento urinario con hematuria; en este caso podría tratarse de una nefritis focal, proliferativa o membranosa; aquí sí es importante la biopsia, pues dependiendo del tipo histológico, el tratamiento será diferente. La biopsia renal también está indicada en pacientes con daño renal en quienes no está bien claro el diagnóstico de LES. Durante la evolución del padecimiento se puede repetir la biopsia para valorar la evolución; también tendre-

mos la sorpresa que en la mitad de los casos, el tipo histológico habrá cambiado a otro. Pese a que la biopsia renal no es un excelente pronosticador, se ha usado por más de 20 años para dictar normas terapéuticas. Por otro lado el sedimento urinario tampoco es un excelente indicador de cuadro histológico, pero sí es un indicador de daño renal y de pronóstico, y útil para valorar la evolución del paciente, junto a otros parámetros. (35)

PATOLOGÍA RENAL

Han existido muchos intentos para clasificar la patología renal del LES; la más aceptada es la de la OMS (16):

Tipo uno: sin cambios histológicos, es de excelente pronóstico, no necesita tratamiento específico, sólo para las manifestaciones extrarrenales del padecimiento.

Tipo dos: Mesangial, afecta principalmente al mesangio, es de excelente pronóstico y tampoco necesita tratamiento específico.

Tipo tres: Proliferativa focal, por definición están afectados menos del 50% de los glomérulos; el pronóstico en general es bueno; la muerte debido al padecimiento renal, o su evolución a la cronicidad en cinco años es menos del 5% (24). Cuando el daño glomerular ocurre en menos del 25%, el tratamiento inmunosupresor puede no estar indicado (34); por el contrario, cuando el daño glomerular es en el 40-50% con áreas de necrosis, medias lunas y proteinuria, la muerte ocurre por daño renal, o pasa a la cronicidad en cinco años, (15-20%) y está indicado el tratamiento inmunosupresor (3).

Tipo cuatro: Nefropatía membranosa: su pronóstico es variable (25-ll) la historia natural de este tipo de daño renal es incierta, la mayoría de casos reportados han sido tratados con esteroides, sin embargo las remisiones espontáneas, parciales o completas pueden ocurrir; la creatinina puede permanecer normal o cerca del normal durante cinco años, el deterioro de la función renal es indicación para el uso de inmunosupresores; los cuales responde bien; a 10 años de plazo, el 93% de los pacientes puede estar bien, pero otros estudios no han encontrado una respuesta tan buena (31).

Tipo cinco: Nefropatía proliferativa está indicado el tratamiento agresivo cuando existan datos de alto riesgo como: fibrosis glomerular y tubular con atrofia tubular. Por definición estarán afectados, con proliferación glomerular, más del 50% de los glomérulos (36). Algunos autores no han encontrado buena correlación entre los índices de cronicidad o actividad, siendo esos índices similares en los que van a la cronicidad o que mantienen normal la función renal; eso es debido a la subjetividad de esos índices (3-35). La sola presencia de daño proliferativo es indicación para tratamiento con ciclofosfamida (3-35) pese a lo cual muchos pacientes evolucionan hacia la cronicidad. Los factores de riesgo incluyen: creatinina sérica de más de 2.5 mg% y raza negra (5), la severidad del daño intersticial, las medias lunas y el daño vascular, también tienen un mal pronóstico, en la nefropatía lúpica. En cuanto a la patología renal, es bueno tomar en cuenta la clasificación semicuantitativa de Austin.

TABLA 1

INDICE DE ACTIVIDAD	INDICE DE CRONICIDAD
ALTERACIONES GLOMERULARES	
• NECROSIS FIBRINOIDE, KARIORREXIS	1 • ESCLEROSIS GLOMERULAR
2 • PROLIFERACION CELULAR	2 • MEDIAS LUNAS FIBROSAS
3 • MEDIAS LUNAS CELULARES	
4 • TROMBOS HIALINOS	
5 • INFILTRACION LEUCOCITARIA	
ALTERACIONES TUBULO INTERSTICIALES	
1 • INFILTRACION MONONUCLEAR	1 • FIBROSIS TUBULOINTERSTICIAL
	2 • ATROFIA TUBULAR

Tabla 1: Cada factor tiene un valor de 0 a 3, pero la necrosis fibrinoide y las medias lunas glomerulares además se multiplican por 2, debido a la gravedad de esas lesiones. (de Austin et al. 1993)

REAGUDIZACION

No existe un criterio definido en cuanto a la reagudización, pero según Ponticelli (30) existe cuando hay un aumento de la creatinina al doble de la cifra previa, o al menos un aumento del 30% del valor basal, un aumento de la proteinuria de 2 gm si previamente estaba en menos de 3 gm por día, o bien un aumento al doble en los pacientes con síndrome nefrótico.

INDICACIONES DE TRATAMIENTO

Debemos tomar en cuenta que, pacientes con el mismo cuadro histológico pueden mostrar diferentes comportamientos al tratamiento; también existen diferencias entre cuadro histológico y clínica (20). Existe consenso en cuanto al paciente con un síndrome nefrótico, una biopsia con daño tipo 3 o 4, y alto índice de actividad: debe iniciarse tratamiento enérgico con esteroides e inmunosupresor, para evitar que pase a la cro-

nicidad. La inmunosupresión puede causar serios trastornos iatrogénicos, por lo que muchos autores prefieren no usarla en pacientes con menos de un gramo de proteinuria al día, un sedimento urinario con pocos cambios y función renal normal, con una biopsia que muestre cambios mínimos o mesangiales; en estos casos el tratamiento irá dirigido a las manifestaciones extra renales de LES. El paciente urémico podrá tener un tratamiento enérgico solamente cuando la instalación de una uremia sea reciente (23) o si la biopsia renal muestra lesiones agudas con un índice bajo de cronicidad (10).

TRATAMIENTO DE LA NEFRITIS LÚPICA

Corticosteroides: existe consenso general de que, los esteroides han mejorado la sobrevida de los pacientes con nefritis lúpica, y que esos fármacos deben ser considerados como de primera línea en esta enfermedad (2-13-23-26-38), sin embargo, la for-

ma y dosis de emplearlos, es aún controversial.

Corticosteroides vía oral: en la nefropatía lúpica muchos clínicos inician el tratamiento con altas dosis de prednisona (1-2 mgs por kilo de peso por día), durante algunas semanas, disminuyendo la dosis progresivamente una vez que se evidenció la mejoría; muchos piensan que esa no es la regla de oro para el tratamiento de la nefropatía lúpica pues entre el 20 - 30% de los pacientes con ese tratamiento fallecen por daño renal o infección. La corticoterapia en altas dosis y por tiempo prolongado, puede llevar a la aterosclerosis coronaria, lo que es causa frecuente de muerte aún en pacientes jóvenes (4); también muchos de los sobrevivientes sufren de severos cambios, tales como: obesidad, apariencia cushingóide, diabetes, necrosis ósea, miopatía, cataratas e infecciones. Para muchos pacientes, un comienzo más cauteloso, está indicado; se inicia prednisona en dosis que no exceden 1 mg por kilo de peso por día, en una sola dosis por la mañana (14), después de 4 a 8 semanas, el esteroide se reduce progresivamente, hasta una dosis mínima de mantenimiento, entre 0.2 y 0.4 mgs por kilo de peso por día; en una futura etapa, la dosis se dará en días alternos, para evitar aún más los efectos secundarios (23); como esa dosis y forma de administración, no es suficiente para reducir la actividad inflamatoria e inmunológica, debe usarse en los pacientes en quienes, la terapia previa, los mantiene asintomáticos.

CORTICOSTEROIDES INTRAVENOSOS

Las grandes dosis de metilpredniso-

lona (10 mgs por kilo de peso por día), ejercen un efecto antiinflamatorio y contra el proceso inmunológico superior al del esteroide oral (24-25), pero también puede causar serios efectos secundarios. Algunos estudios han demostrado que un pulso de 1 gm de metilprednisolona diario por tres días, puede mejorar la función renal y la proteinuria, principalmente en aquellos pacientes que tuvieron un deterioro agudo de la función renal (26); la mejoría de la proteinuria ocurre más lentamente. Las complicaciones severas de la metilprednisolona incluyen: anafilaxia, convulsiones y arritmias, lo anterior puede prevenirse administrando el fármaco vía IV en 30 minutos (2). Ponticelli (30) en pacientes con nefritis lúpica, prefiere iniciar con metilprednisolona entre 0.5 a 1 gm diario durante tres días, luego iniciar prednisona entre 0.5 y 1 mgs por kilo de peso diario, reduciendo la dosis progresivamente, hasta mantener la dosis días alternos. Los pulsos de metilprednisolona permiten reducir la dosis diaria de la prednisona, lo cual reduce considerablemente las infecciones.

AGENTES CITOtóxicos

Agentes citotóxicos orales: Son útiles cuando el esteroide es insuficiente para controlar la nefritis aguda, y también para la fase crónica cuando se desea reducir el esteroide, sin embargo, estos fármacos pueden causar deplección de la médula ósea, potencialmente oncogénicos y causar cistitis hemorrágica, por lo que se recomienda que la dosis no exceda 1.5 mgs kilo por día para la ciclofosfamida, y 2 mgs para la azatioprina. Algu-

nos investigadores reducen la dosis cuando el leucograma baja de 5.000/mm³, y la suspenden cuando baja de 3.000/mm³. En la actualidad se prefiere el uso de esos fármacos vía intravenosa. (4-17-30). Austin en 1986 (4), mostró claramente un mejor pronóstico a 10 años plazo, en pacientes que recibieron citotóxicos (azatioprina o ciclofosfamida) asociado a bajas dosis de prednisona, que en aquellos pacientes que recibieron solo prednisona, sin embargo tuvo complicaciones tales como: neoplasias, toxicidad de médula ósea, toxicidad gonadal y cistitis hemorrágica, mientras que el riesgo de infecciones fue mayor en los que sólo recibieron prednisona. En un análisis de biopsias renales (17) Balow encontró lesiones de tipo esclerosis y atrofia, en pacientes que sólo recibieron prednisona, más que en aquellos que recibieron además, citotóxicos; en un meta análisis de estudios controlados, comparando los efectos de los citotóxicos más prednisona, contra solo prednisona en la nefritis lúpica, se encontró un indiscutible beneficio de los citotóxicos (7). La mayoría de autores concluye que, cuando en una nefritis lúpica, el esteroide sólo no logra controlar el proceso, está indicado el uso de los citotóxicos.

TRATAMIENTO CON CITOtóxicos VIA INTRAVENOSA

El grupo del NIH de Bethesda, que es pionero en este tipo de investigación, ha llegado a establecer pautas que son de aceptación universal (4-34-3-25-16), en un estudio reciente compara los beneficios de los bolos de metilprednisolona y los de ciclofosfamida. Los pacientes fueron sometidos a

uno de tres tipos de tratamiento: grupo usa bolos de metilprednisolona a dosis de 1 gm por metro de superficie corporal diario durante tres días después una misma dosis mensual del fármaco durante 6 meses. Otro grupo recibió dosis única mensual de ciclofosfamida, a dosis de 0.5 a 1 gm por metro de superficie corporal durante 6 meses. El tercer grupo recibió la ciclofosfamida en la forma y dosis señalada (tanda corta) más una dosis igual trimestral durante 2 años más (tanda larga). Los detalles sobre este tipo de tratamiento han sido previamente descritos (13). Todos los pacientes fueron tratados además con prednisona, iniciando con 0.5 gm por kilo de peso corporal por día durante 4 semanas, disminuyendo la dosis en forma progresiva, hasta alcanzar la dosis mínima para controlar los efectos extra renales, sin bajar de 0.25 mgs por kilo días alternos. Concluyen los autores que: las tandas cortas de ciclofosfamida (6 meses), acompañan de exacerbaciones más frecuentes, que las tandas largas de ese fármaco (2 años). Prefieren los autores iniciar con la ciclofosfamida mensual, y una vez obtenida la remisión continuar con bolos trimestrales del fármaco por lo menos durante un año, con lo anterior se obtienen mejores resultados en cuanto al padecimiento, y un número menor de efectos secundarios. Nosotros creemos que, en el tratamiento de la nefritis lúpica, debemos atenernos a estudios aceptados universalmente, y no puede especular con modificaciones que, solo traerían perjuicio para los pacientes.

RESUMEN

insuficiencia crónica renal y hasta muerte, debida a nefritis por lupus, es muy frecuente alrededor de todo el mundo. Por lo tanto, un tratamiento oportuno, ayudará o abolirá la progresión de la insuficiencia renal crónica. El rol de tratamiento, se ha reportado por centros médicos y clínicos, sin la menor duda de conseguir los mejores resultados. Únicamente sigamos las reglas que han sido preconizadas en la literatura médica. Esta razón nos ha hecho hacer una revisión de los reportes más recientes y por lo tanto conseguir un tratamiento mejor para nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Ackerman, G.L. Alternate day steroid therapy in lupus nephritis. *Annals of internal medicine*. 72: 511-519. 1970.
- 2) Albert D.A., Hadler N.M., Ropes M.W., Des de Corti. Corticosteroid therapy affect the survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 22: 95-953. 1979.
- 3) Appel G.B., Cohen D.J., Pirani, C.L. et al. Long Term follow up of lupus nephritis, A study based of the WHO Classification. *American Journal of Medicine*; 83: 877-875. 1987.
- 4) Austin H.A., Klippe J.H., Balow J.E., Le Riche MGH, Steinberg A. et al. Therapy of lupus nephritis controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs *New England Journal of Medicine*. 314: 614-619. 1986.
- 5) Austin H.A., Boumpas, D.T., Vaughan, E., Balow, J.E. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis, contribution of clinical and histological data. *Kidney international*, 6: 544-550. 1994.
- 6) Axelrod L. Glucocorticosteroid therapy. *Medicine* 55: 39-65. 1976.
- 7) Balow J.E., Austin H.A., Muenz L.R., Joyce L.M., Antonovich T.T. et al. Effects of treatment on the evaluation of renal abnormalities in lupus nephritis. *New England journal of medicine*. 311: 491-495. 1984.
- 8) Balow J.E., Austin H.A., Tsokos G.C., Antonovich T.T., Steinberg A.D. et al. Lupus nephritis (NIH conference) *Annals of internal medicine*. 106: 79-84. 1987.
- 9) Balow J.E., Austin H.A. Lupus nephritis. In Massry and Glasgow (Eds) *Textbook of nephrology 2 nd. Vol 1 P. 692-702*. Williams and Wilkins. Baltimore. 1989.
- 10) Balow J.E. Lupus as a renal disease. *Hospital practice* 15: 129-146. 1988.
- 11) Boumpas D.T., Barez S, Klippel J.H., Balow J.E. Intermittent Cyclophosphamide for the treatment of autoimmune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Annals of internal medicine*. 112: 674-677. 1990.
- 12) Boumpas DT, Yamada H, Patronas NJ, Scott D, Klippel JH, Balow JE. Pulse of cyclophosphamide for severe neuropsychiatric lupus. *Quart Journal of medicine* 975: 84-87, 1991.
- 13) Boumpas DT, Balow JE. Lupus nephritis in Lichtenstein I.M., Fauci AS. eds *Current therapy in allergy, immunology and rheumatology*, 4 th ed St. Louis: Mosby Yearbook, 95-98. 1992.
- 14) Cameron, J.S., Turner, DR, Ogg, C S., Willianer, D G, Lessof M H, et al Systemic lupus nephritis die. *British medical journal*. 290: 126-131. 1995.
- 15) Correia P, Cameron J S, Lian J D, Hicks J, Ogg CS et al. Why do patients with lupus nephritis die. *British medical journal*. 290: 126-131. 1995.
- 16) Churg J, Sobin L H. Lupus Nephritis. In Chrg and Sobin (Eds). *Renal Disease* pp 127-131, Igaky - Shoin, Tokio - New York 1982.
- 17) Donadio, J V, Burgess, J H, Holley, K . Membranous lupus nephropathy. *Medicine (Baltimore)* 56: 527-533. 1977.
- 18) Felson D T Anderson J. Evidence of superiority of immunosupresive drugs and prednisolone over prednisolone alone in lupus nephritis. *New England journal of medicine*. 311: 1528-1533. 1984.
- 19) Freeman M D, Schocket A L, Chaperl N, Gerber JG. Anaphylaxis after intravenous methylprednisolone administration. *Journal of the American medical association* 245: 607-608. 1981.
- 20) Fries J F, Porta J, Liang M H, Marginal benefit of renal biopsy in systemic lupus erythematosus. *Archivies of internal medicine*. 138: 1386-1389. 1978.
- 21) Kimberly RP, Lockshim M D, Sherman RL, Mouradian J, Saal S, Reversible and stage lupus nephritis, *American journal of medicine*, 74: 361-368. 1983.
- 22) Kimberly RP. Pulse methylprednisole in systemic lupus erythematosus. *Clinics in rheumatic disease*. 8: 261-278. 1982.
- 23) Knutson W D. Initial management of lupus glomerulonephritis. *American Journal of Kidney disease*. 19: 229-236. 1982.
- 24) Lee H S, Mujais, S K, Kasinat, B S, et al Course of renal Pathology in patients with systemic lupus erithematosus. *American Journal of Medicine*, 77: 612-620. 1984.
- 25) Pascualli, S, Bonfi, G, Zucchelli, C L, et al Lupus Membranous Nephropathy, long term outcome. *Clinical nephrology* 39: 175-179. 1993.
- 26) Pollack V E, Dosckun A K. Evaluation of treatment in lupus nephritis. *American journal of kidney disease* 2 (suppl 1) 170-172. 1982.
- 27) Ponticelli C, Zucchelli P, Banfi G, Cagnoli L, Scali P, et al. Treatment of diffuse lupus nephritis by intravenous high dose methylprednisolone. *Quarterly journal of medicine*. 31: 16-24. 1982.
- 28) Ponticelli C, Fogazzi G B. Methylprednisolone pulse therapy for primary glomerulonephritis. *American Journal of nephrology* 9 (suppl 1) : 41-46. 1989.
- 29) Ponticelli C. Currente treatment recommendations for lupus nephritis. 40 (1): 19-30. 1990.
- 30) Radhaicshnan, J, Szabeles, M, D Agati, V, et al lupus membranous nephropathy, course and prognosis in 50 patients (Abstract). *Journal of the american Soc. of nephrology*. 4: 284-285. 1993.
- 31) Rubin L A, Urowtz M B, Gladman D D. Mortality in systemic lupus erithematosus, the bimodal pattern revisited. *Quarterly. Journal of medicine* 216: 117-119. 1983.
- 32) Schuman A.L., Condemi J J, Leddy J P Seizure after pulse therapy with methylprednisolone. *Arthritis and rheumatism*. 26: 117-119. 1983.
- 33) Schwartz, M M, Kaula, K, S, Corwin, H, Lewis, F. J. The prognosis of segmental glomerulonephritis in systemic lupus erithematosus. *Kidney International*, 32: 274-279. 1987.
- 34) Schwartz, M M, Lan, S P, Berstein J, et al. The rol of pathology indices in the management of severe lupus glomerulonephritis. *Kidney International*, 42: 743-748. 1992.
- 35) Steinberg A.D, et al. The treatmente of lupus nephritis, *Kidney International*. 130: 769-787. 1986.
- 36) Wasner C K, Fries J.F. Treatment decisions in systemic lupus rethematosus. *Arthritis and rheumatism*. 23: 283-286. 1980.