

ARTÍCULO ORIGINAL**NEFRITIS LÚPICA. REMISIONES Y RECAÍDAS. SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO DE 84 PACIENTES***LUPUS NEPHRITIS. REMISSIONS AND RELAPSES. LONG-TERM FOLLOW UP OF 84 PATIENTS*Gerardo Oscar Mogni ¹, Marina Flavia Caputo ², Yanina Bottinelli ²

1. Servicio de Nefrología, Hospital Prof. Alejandro Posadas, Buenos Aires

2. Sección Inmunología, Hospital Prof. Alejandro Posadas, Buenos Aires

Nefrología, Diálisis y Trasplante 2014 34 (2) Pág. 71 - 81

RESUMEN

Introducción: La nefritis es la más frecuente de las manifestaciones graves del LES. La respuesta de las formas proliferativas a la inmunosupresión no es uniforme y son frecuentes las exacerbaciones durante o después de finalizado el tratamiento. **Métodos:** Analizamos retrospectivamente la evolución de una cohorte de 84 pacientes con nefritis lúpica proliferativa con tratamiento inmunosupresor, en un seguimiento prolongado de hasta 203 meses. Se tomaron como basales: Sexo, edad, latencia entre diagnóstico de LES e inicio de nefritis, complemento sérico, creatinina plasmática y proteinuria. Evaluamos: respuesta inicial al tratamiento, aparición de recaída o recidiva y resultado al final del periodo de observación. **Resultados:** Se produjo remisión inicial en el 73% de los casos, aunque al final del seguimiento, se encontraban en remisión sólo el 54% de los pacientes. 45 pacientes tuvieron un episodio de nefritis, 32 pacientes dos y 7 pacientes tres. La mayoría de las remisiones se produjeron durante la fase de mantenimiento. La remisión completa tuvo mejor evolución que la remisión parcial. La creatininemia y proteinuria elevadas al inicio fueron marcadores de mal pronóstico. La azatioprina resultó más efectiva que la ciclofosfamida como terapia de mantenimiento, aunque presentó una frecuencia elevada de recaídas. El micofenolato no resultó mejor que la ciclofosfamida/azatioprina en el tratamiento de las recaídas o recidivas. **Conclusiones:** Nuestros resultados son

similares a los de la literatura. El seguimiento prolongado permite evaluar el resultado a largo plazo del cuadro inicial, los posibles brotes posteriores, la efectividad del tratamiento y la evolución tras su interrupción.

PALABRAS CLAVE: nefritis lúpica; inmunosupresión; remisión; recaída; seguimiento

ABSTRACT

Background: Nephritis is the most common of all serious manifestations of SLE. The proliferative forms require immunosuppressive treatment, but responses are not consistent and exacerbations are frequent during or after the treatment has been completed. **Methods:** We retrospectively analyzed the evolution of a cohort of 84 patients with proliferative lupus nephritis with immunosuppressive treatment, in a long-term (up to 203 months) follow up. Were taken as basal: sex, age, latency between onset and diagnosis of SLE nephritis, serum complement, plasmatic creatinine and proteinuria. We evaluated: initial response to therapy, occurrence of relapse or recurrence and score at the end of the observation period. **Results:** Remission of initial nephritis was seen in 73% of the cases, although at the end of monitoring only 54% of patients were in remission. 45 patients had one episode of nephritis, 32 patients had two, and 7 patients had three. Most of the remissions took place during

the maintenance period. Complete remission had better evolution than partial remission. High serum creatinine levels and proteinuria at baseline were indicators of bad prognosis. Oral Azathioprine was more effective than quarterly IV Cyclophosphamide as maintenance therapy, despite of a high incidence of relapses. Mycophenolate was not more effective than Cyclophosphamide/azathioprine for the treatment of relapses or recurrences. **Conclusions:** Our results are similar to the literature. Extended follow up enables the evaluation of the long term result of the initial symptoms, any possible future outbreaks, the effectiveness of the treatment and its evolution after its interruption.

KEYWORDS: lupus nephritis; immunosuppressive; remission; relapse; follow up

INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad compleja, con un importante componente genético y mecanismos autoinmunes inflamatorios capaces de generar lesión aguda y daño permanente.

La nefritis es la más frecuente de las manifestaciones graves del LES, afectando a más del 50% de los pacientes (1, 2).

El cuadro clínico puede variar desde el hallazgo de anormalidades urinarias asintomáticas o un síndrome nefrótico, hasta una insuficiencia renal de progresión rápida y ser la forma de debut de la enfermedad o aparecer en pacientes con LES diagnosticado previamente.

Dado que la correlación clínico patológica es inespecífica, se requiere una biopsia renal para tener un diagnóstico apropiado, ante la presencia de alteración de la función renal, proteinuria o alteraciones en el sedimento de orina. La clasificación histológica actualmente vigente es la de la ISN/RPS de 2003 (3).

Mientras que las formas histológicas leves tienen un curso benigno y no requieren tratamiento agresivo, las formas severas (proliferativas), son las más comúnmente halladas en las biopsias, expresan una mayor agresión inmunológica, empeoran el pronóstico de la enfermedad y aumentan la morbi-mortalidad tanto en forma directa, como indirectamente debido a efectos colaterales del tratamiento.

Las nefritis lúpicas (NL) proliferativas, clases III y IV, abarcan un espectro de lesiones histológicas con distinto grado de proliferación, exudación, necrosis, cariorexis, esclerosis, fibrosis o atrofia. A su vez las manifestaciones clínicas comprenden desde simples hallazgos urinarios, a una falla renal aguda grave. Esto condiciona que haya nefritis lúpicas proliferativas, focales o difusas, con distinto grado de actividad y cronicidad, y con cuadro clínico más o menos grave, por lo que el tratamiento, aunque siguiendo guías y recomendaciones, puede ser individualizado en cuanto a intensidad y duración.

El tratamiento inmunosupresor, reservado para las formas severas, consiste en una fase intensiva a dosis altas o de inducción y otra prolongada, de mantenimiento, con dosis menores o con un cambio a drogas de menor toxicidad.

Los esquemas más utilizados y recomendados actualmente por distintas guías, combinan córticoesteroides con ciclofosfamida (CFM), azatioprina (AZA) o micofenolato (MMF), reservándose los antagonistas de la calcineurina y el rituximab para los casos resistentes (4-8).

El curso es variable con una tasa alta inicial de remisiones, pero con recaídas, recidivas o cambios de clase histológica, que hacen que una buena respuesta inicial al tratamiento no se correlacione necesariamente con el resultado final (9).

Existen otros elementos, además de los directamente vinculados a la nefritis, que pueden influir en el pronóstico y que son difíciles evaluar en estudios, sobre todo retrospectivos, como el compromiso de otros órganos, la etnia y los factores socioeconómicos, la demora en la realización de la biopsia o en el inicio del tratamiento, accesibilidad y grado de cumplimiento del tratamiento, etc. (12-14).

Cabe mencionar en este punto la importancia del uso de hidroxiquina, con múltiples efectos favorables conocidos en el LES, incluyendo la reducción de los brotes viscerales (14, 16). En la mayoría de los estudios de NL no se menciona su utilización, pero en algunos se puede apreciar que su uso es bajo (17, 18), reconociéndose el hecho sobre todo en los pacientes tratados por nefrólogos (15).

No puede descartarse, por lo tanto, que no asociar la hidroxiquina al tratamiento in-

munosupresor pueda influir en una menor respuesta terapéutica o en la aparición de brotes de actividad renal (16)

Teniendo en cuenta lo anterior, sabiendo que se publican numerosos trabajos sobre nefritis lúpica, estando disponibles varias guías de tratamiento (4 -8), y en una época en que se comienzan a identificar mecanismos íntimos de la fisiopatología del lupus con posibles blancos de acción de agentes biológicos (19), mostramos nuestros resultados de una serie retrospectiva, evaluando no sólo el episodio inicial de nefritis, sino la evolución a largo plazo del paciente en cuanto a la respuesta al tratamiento y la ocurrencia de nuevos brotes renales.

OBJETIVO

Analizar la evolución y respuesta al tratamiento de nuestros pacientes con nefritis lúpica proliferativa en un seguimiento a largo plazo.

MÉTODOS

Estudio retrospectivo, unicéntrico. Mediante fichas de seguimiento y revisión de historia clínica, analizamos la evolución de una cohorte de 84 pacientes adultos, con NL proliferativa (clases III y IV) certificada por biopsia renal, diagnosticadas entre 1994 y 2008, con seguimiento prolongado de hasta 203 meses (88 +/- 48).

Dado que a corto plazo, puede no observarse una respuesta clara al tratamiento o que ésta puede ser favorable pero presentar empeoramiento posterior, no se contabilizaron pacientes con seguimiento inferior a 4 años, excepto que ya hubieran ingresado a diálisis o fallecido.

Se tomaron como datos basales: Sexo, edad, latencia entre diagnóstico de LES e inicio de la NL, niveles de complemento, creatinina plasmática y proteinuria (**Tabla 1**).

Datos basales y tratamiento inicial.		
Pacientes 84.		
Sexo (F/M):	73/ 11 (Femenino 86%)	
Edad al inicio del LES (años):	28.9 (+/- 11.2)	
Edad al inicio de la nefritis (años):	31.7 (+/- 10.9)	
Latencia LES-GN (meses):	30 (+/- 61) Mediana 5	
Rango:	0 a 396 meses	
Nefritis como debut de LES:	38/84 pacientes: 45%	
Clase Histológica (III/IV):	9/75 (Clase IV 89%)	
Formas Mixtas:	3 (III + V 2 IV + V 1)	
Creatinina inicial (mg/dl):	1,4 (+/- 1.4)	Mediana 0.9
Proteinuria inicial (gr/día):	4 (+/- 2,6)	Mediana 3.4
Tratamiento de la nefritis inicial:		
Inducción CFM	84	100%
Sin mantenimiento (por fracaso inicial):	4	5%
Mantenimiento:	80	95%
NIH: (CFM ev mensual/trimestral)	26	31%
Secuencial: CFM- AZA	52	65%
CFM – MMF	2	2%

Tabla 1: Datos basales de los pacientes y tratamiento de la nefritis inicial.

Se analizaron: la respuesta al tratamiento de la primera nefritis, el tiempo transcurrido hasta obtenerse la remisión, la aparición de recaída o recidiva, la evolución de la misma y el resultado al final del periodo de observación (duplicación de creatinina, ingreso a diálisis, muerte, remisión sostenida).

Definiciones

Se definió como remisión parcial a la reducción de la proteinuria a menos del 50% del valor basal y menor a 3 g/día si era previamente nefrótica, con creatinina estable, si era normal o reducción mayor a 30% si era mayor a 2 mg/

dl, en ausencia de microhematuria; y como remisión completa, a la reducción de proteinuria a menos de 0.5 g/día y ausencia de microhematuria con creatinina plasmática normal.

Se consideró recaída a la reaparición o empeoramiento de alteraciones urinarias y/o aumento de la creatinina plasmática producida durante el tratamiento inmunosupresor, y recidiva a un segundo episodio de nefritis luego de concluido el tratamiento.

Descripción del tratamiento

El tratamiento inicial o de inducción fue con CFM endovenosa mensual, entre tres y seis meses, alcanzando la dosis de 1 g/m² de superficie corporal.

El mantenimiento fue con CFM en pulsos trimestrales (32%), AZA 2 a 2,5 mg/kg (56%) o MMF (10%) hasta al menos un año post remisión.

Todos recibieron 40 mg de metilprednisona el primer mes, con descenso escalonado, para llegar al final de la inducción con 10 mg/día. Los pacientes en remisión recibieron 4 a 8 mg/día por medio en el 2do año, salvo actividad extra renal. Los pacientes con formas clínicas severas (insuficiencia renal aguda o de rápida progresión, con o sin semilunas en la biopsia renal), recibieron 3 pulsos de 1 g. de metilprednisona al inicio del tratamiento.

El tratamiento de la recaída se modificó en el curso del tiempo. Durante los primeros años, la

recaída fue manejada con reanudación de pulsos mensuales de CFM, pulsos de metilprednisona, aumento de la dosis oral de corticoides y nuevo mantenimiento.

En caso de toxicidad severa a CFM se aumentó la dosis de AZA a 3 mg/Kg.

A partir de 2000 y cuando fue posible, se utilizó MMF para el mantenimiento.

El uso de hidroxicloroquina no fue uniforme, sobre todo en los pacientes que se trataron en los primeros años del estudio.

El tiempo de seguimiento promedio fue de 88 meses (+/- 48). Con un rango de 1, para el paciente que fallecía o ingresaba a diálisis, a 203 meses. La duración del tratamiento fue de 60 (+/- 43 meses), con valores extremos entre 1 y 185 meses.

Los datos de variables numéricas se expresan como media, mediana y desvío estándar y con número y porcentaje en caso de variables categóricas. Para la comparación, se utilizaron las pruebas de student, suma de rangos de Wilcoxon, Fisher y Chi cuadrado.

RESULTADOS

La nefritis inicial remitió en 61 de 84 pacientes (73%), produciéndose posteriormente recaídas en 27 y recidivas en 18 pacientes, volviendo a remitir en 66 y 55% (**Gráfico 2**), dando como resultado final la remisión en 45 (54%) de los 84 pacientes originales.

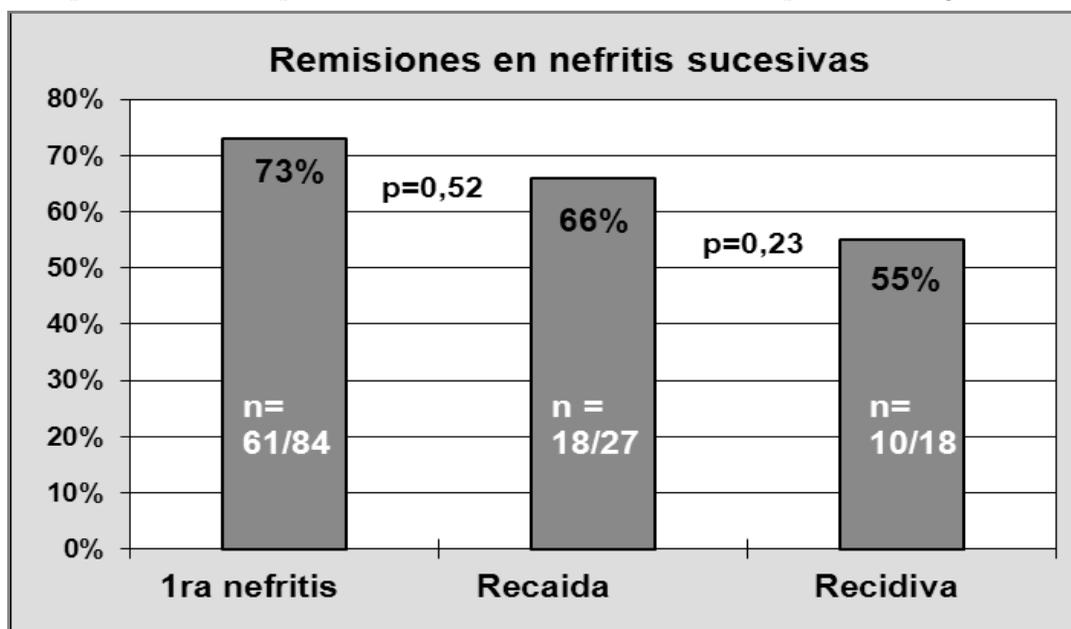


Gráfico 2: Porcentaje de remisiones en nefritis inicial y brotes posteriores.

De estas exacerbaciones resulta que 45 de los 84 pacientes iniciales tuvieron un episodio de nefritis, 32 pacientes dos (por recaída o recidiva) y 7 pacientes tres (original, recaída y recidiva).

El resultado a largo plazo es similar para los tres grupos, con porcentajes de remisiones como resultado final en 51, 60 y 57% de los que tuvieron uno, dos o tres episodios de nefritis respectivamente.

A excepción de un caso con duplicación de creatinina y uno con persistencia de proteinuria

nefrótica debido a cambio de forma histológica (proliferativa a membranosa), en los casos de fracaso de tratamiento el resultado final fue el fallecimiento o desarrollo de insuficiencia renal crónica severa con ingreso a diálisis.

La creatinemia y proteinuria elevadas al inicio fueron marcadores de mal pronóstico. Los pacientes en remisión al final del periodo de observación, tenían creatinina y proteinuria inicial significativamente menores ($p < 0.01$) (**Tabla 2**).

Resultado al final de seguimiento			
	Remisión	Fracaso	p
Pacientes (n)	47	37	
Sexo femenino	41	32	NS
Edad a nefritis	32,3 (+/- 10,8)	31,2 (+/- 11,3)	NS
C3 (mg/dl)	53 (+/- 34)	47 (+/- 22)	NS
C4 (mg/dl)	9 (+/- 6)	8 (+/- 5)	NS
Creatinina inicial (mg/dl)	1 (+/- 0,4)	1,9 (+/- 1,9)	0,005
Proteinuria inicial (g/d)	3,2 (+/- 2,3)	4,9 (+/- 2,6)	0,002
Duración tratamiento (meses)	79 (+/- 44)	41 (+/- 38)	0,0003
Remisión de nefritis inicial	47 (100%)	14 (35%)	<0,0001
Recaídas	18 (38%)	9 (69%)	0,06
Recidivas	11 (23%)	8 (61%)	0,02
Dos nefritis	19 (40%)	13 (35 %)	NS
Tres nefritis	5 (10%)	2 (6%)	NS

Tabla 2: Variables analizadas en relación al resultado al fin del seguimiento.

Evaluación de las remisiones

De las 61 remisiones iniciales, 40 (66%) fueron completas y 21 (34%) parciales.

La remisión completa tuvo mejor evolución que la remisión parcial, con menor incidencia de recaídas (33 vs 66%) y mayor de remisiones al final del periodo de observación (85 vs 54%) ($p < 0.01$). Las remisiones se produjeron durante

la fase inicial del tratamiento (inducción) sólo en el 23% de los casos, con lo que en la amplia mayoría de los que remiten lo hace en la fase de mantenimiento. El tiempo en alcanzar la remisión, completa o parcial, no modificó el resultado a largo plazo ni la frecuencia de recaídas o recidivas (**Tabla 3**).

Tiempo a la Remisión en 61 pacientes (meses)					
	Menos de 6	7 a 12	13 a 24	Más de 25	
	14 (23%)	18 (29,5%)	18 (29,5%)	11 (18%)	p
Evento					
Recaídas (%)	36	44	44	36	NS
Recidivas (%)	29	33	33	10	NS
Estado al final del seguimiento: 101 +/- 41 meses (rango 35 A 203 meses)					
Remisiones (%)	85	72	78	75	NS
Fracasos (%)	15	28	22	25	NS
Evolución según el tipo de remisión de nefritis inicial					
		Completa		Parcial	p
		40 (66%)		21 (34%)	
Recaídas (%)		33		66	0,006
Recidivas (%)		33		24	NS
En remisión al fin del seguimiento (%)		85		54	0,01

Tabla 3: Evolución según tiempo de obtención y tipo de remisión de la primera nefritis

Evaluación de los tratamientos

En nuestra serie, todos los pacientes recibieron "inducción" con CFM. Los 80 que pasaron a fase de mantenimiento, recibieron AZA 65%, CFM 33% y MMF sólo 2% electivamente, aunque ese número aumentó posteriormente a 19%, para el tratamiento de recaídas o recidivas.

Del análisis de los subgrupos de tratamiento surge que la AZA fue más efectiva que la CFM en la obtención de remisiones durante la fase de mantenimiento 85 vs 58% ($p < 0.05$) y en el resultado a largo plazo con remisiones al corte del seguimiento de 65 vs 42% ($p < 0.001$).

Una vez obtenida la remisión, se produjeron más recaídas con AZA que con CFM, (49% vs 27%) aunque la diferencia no resultó significativa. ($p = 0.22$)

De 30 recaídas o recidivas, 15 recibieron tratamiento nuevamente con CFM/AZA y 15 con CFM/MMF o MMF. Al final del período de observación se encontraban en remisión 10 (66%) de los pacientes del primer grupo y 9 (60%) del segundo.

La duración del tratamiento, para los pacientes que remitieron inicialmente y presentaron uno, dos o tres episodios de nefritis, fue de 49 (+/- 18), 80 (+/- 44) y 98 (+/- 38) meses, respectivamente.

DISCUSIÓN

No suele haber dificultades para decidir el tratamiento inicial de un paciente con nefritis lúpica proliferativa certificada por biopsia renal. Por el contrario, puede ser complejo su manejo

a lo largo del tiempo, al tratarse de una patología de evolución crónica, con frecuentes exacerbaciones, siendo no pocas veces difícil decidir cuándo suspender una terapia de mantenimiento en un paciente virtualmente asintomático.

Presentamos el seguimiento a largo plazo de una cohorte de pacientes, tratando de analizar diferentes aspectos de la evolución de una entidad heterogénea en cuanto a manifestaciones clínicas, severidad histológica y respuesta al tratamiento.

Creemos que puede ser de utilidad marcar algunos puntos de índole práctica, con alguna

implicancia en el manejo terapéutico.

En un primer análisis global por tiempo de evolución, se evidencia que durante el primer y segundo año de tratamiento, aumenta progresivamente la cantidad de remisiones, las que se estabilizan en torno al 60% al final del tercer año. Para entonces, como resultado de la aparición de nuevos brotes (recaídas o recidivas), comienzan a aumentar los fracasos. A partir del quinto año de seguimiento el porcentaje de pacientes del grupo inicial que está en remisión ronda el 50%. (**Gráfico 1**).

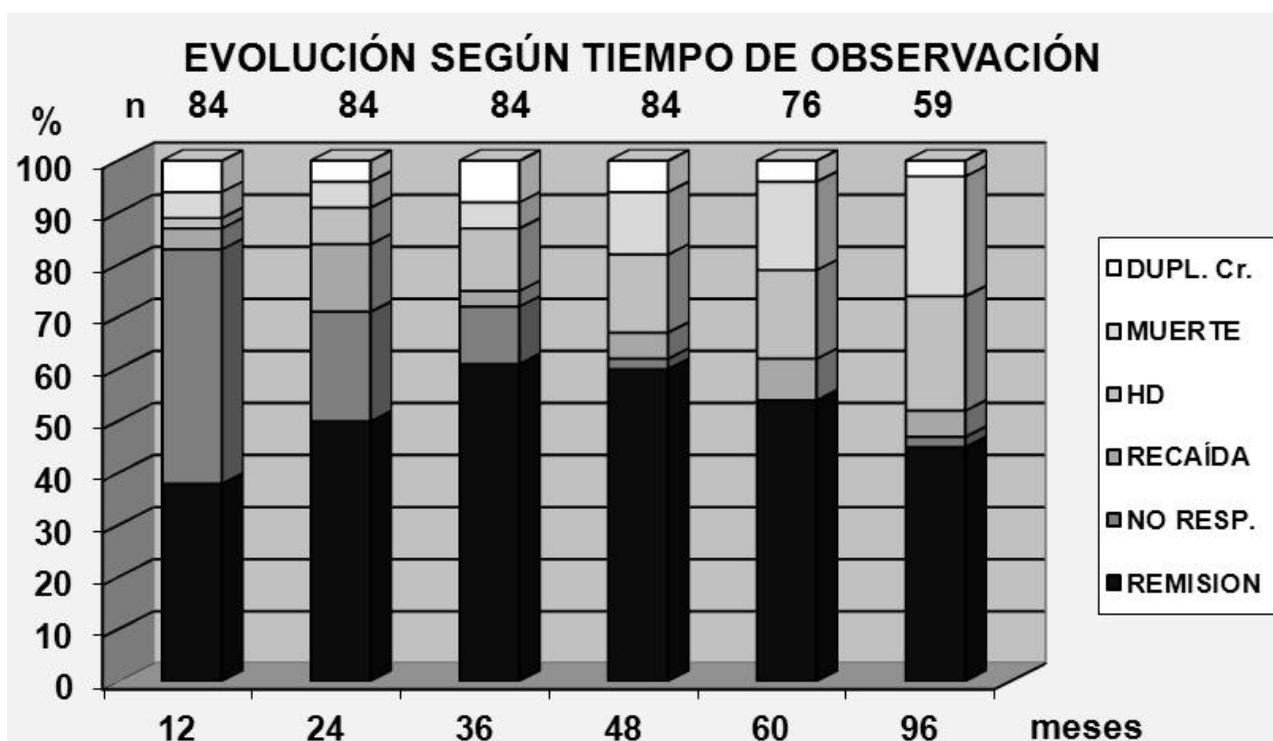


Gráfico 1: Estado clínico según tiempo de evolución del tratamiento.

Desagregando los datos para valorar pronóstico, no se encontró diferencia significativa de acuerdo a: sexo, clase histológica (III-IV), nefritis como forma de debut o en LES diagnosticado previamente ni tiempo a la obtención de la remisión de la nefritis inicial (< 6, 7-12, 13-24, >25 meses) en cuanto a la aparición de recaídas/recidivas ni resultado al final del período de observación (**Tabla 2**).

Forma clínico histológica

Una NL proliferativa con función renal normal, proteinuria no nefrótica y con histología benigna (sin semilunas o lesiones necroti-

zantes) tiene mejor respuesta al tratamiento y mejor pronóstico que una forma severa, siendo ambas "clase IV". Esto permite graduar la intensidad de la inmunosupresión al cuadro clínico y a la respuesta terapéutica y disminuir los riesgos que implican un esquema de tratamiento agresivo (10,11).

Si bien no evaluamos la gravedad histológica en nuestra serie, el 66% de los pacientes con creatinina inicial menor a 1.5 mg/dl y el 80% con proteinuria menor a 2 g/día, estaban en remisión al final del período de seguimiento vs. 21% y 46% con valores iniciales mayores. Aunque los valores de corte son arbitrarios, en am-

bos casos la diferencia fue significativa. ($p < 0.01$).

Velocidad de respuesta

En la mayoría de los casos no se alcanza la remisión de la NL durante el período de inducción. Este hecho, reconocido en la literatura, ha llevado a cambiar la denominación de la fase inicial de tratamiento de "inducción de remisión" a "inducción de respuesta o de mejoría" (4,6), donde el objetivo es lograr una mejora en los parámetros de proteinuria y función renal, habitualmente acompañados de evolución favorable en los indicadores de actividad serológica. No mejorar o empeorar durante éste período, se considera como resistencia, por lo que está indicado intensificar el tratamiento, generalmente con pulsos de metilprednisolona y cambiar el agente inmunosupresor o considerar el uso de rituximab (4-8).

En nuestra serie, en los casos más severos, el fracaso fue evidente desde el inicio del tratamiento. La mitad de los pacientes que no respondieron al tratamiento, ingresaron a hemodiálisis o fallecieron durante el primer año de seguimiento. En los casos que efectivamente se obtuvo la remisión, ésta se produjo en casi la mitad, bien entrada la fase de mantenimiento, pasados los 13 y hasta 48 meses del inicio del tratamiento.

Aunque sería natural pensar que una remisión precoz se asocia con mejores resultados, esto

no está claramente demostrado. Estudios que analizan la respuesta terapéutica a los seis meses, muestran una mejor evolución en pacientes con mayor reducción de la proteinuria, aunque no con remisión, durante la fase de inducción (20,21).

Sí es diferente, la evolución de los pacientes que obtienen remisión completa con respecto a las remisiones parciales, con menor número de recaídas y mejor resultado a largo plazo (22). Esto resulta lógico, es aplicable a otras glomerulopatías (y enfermedades en general) y refleja la diferencia entre un control óptimo y una "mejoría" que no descarta la progresión de la lesión, sea a través de mecanismos inflamatorios o adaptativos. Así, una respuesta parcial puede depender de una proteinuria residual por un gran monto lesional inicial o de una actividad inflamatoria persistente con hematuria y actividad serológica, con distintas aproximaciones terapéuticas. El diagnóstico diferencial puede requerir ocasionalmente la repetición de la biopsia renal.

En nuestra serie, la diferencia en la cantidad exacerbaciones renales y el pronóstico a largo plazo de los pacientes que remitieron la nefritis inicial, no estuvo influenciada por el tiempo en que se consiguió la remisión, sino por el hecho que la misma fuese completa o sólo parcial (**Tabla 3 y Gráfico 3**).

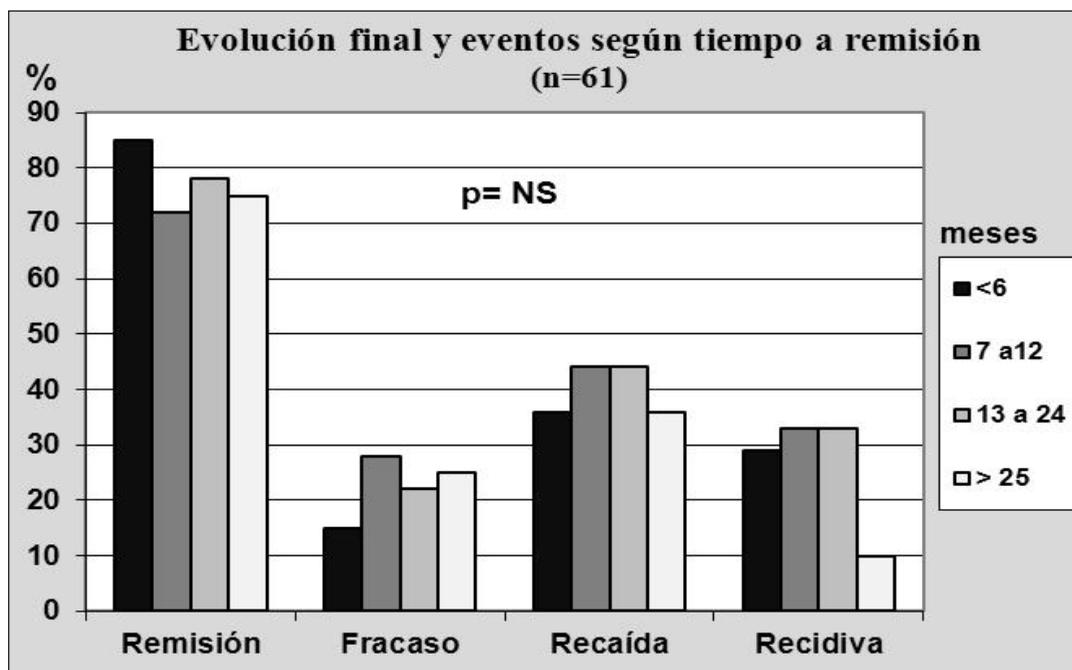


Gráfico 3: Evolución clínica según tiempo a remisión de primera nefritis.

Recaídas

Frecuentemente se producen nuevos brotes de actividad renal, aún en pacientes que tuvieron remisión completa y durante el tratamiento inmunosupresor (9).

Estas exacerbaciones empeoran el pronóstico, ocurren en general, sin causa aparente y por el momento no son predecibles en la práctica clínica, por lo que se requiere el monitoreo de la respuesta en forma regular, de acuerdo a recomendaciones internacionales (4-8), para asegurar un diagnóstico y tratamiento precoces, que permitan obtener nuevamente la remisión.

En nuestra serie fueron frecuentes las recaídas y recidivas, presentando más de la mitad de los pacientes que remitieron inicialmente un segundo episodio de nefritis, obteniéndose en la mayoría de los casos, nuevas remisiones.

Tratamiento

Durante el período de observación del presente estudio, el estándar de tratamiento de la NL se fue modificando. Desde el esquema con CFM endovenosa, mensual para la inducción y trimestral para el mantenimiento, a un esquema secuencial de CFM ev. y AZA oral y posteriormente otro con MMF, efectivo tanto para el mantenimiento como para la fase intensiva inicial, planteado como alternativa superadora, por mejor perfil de seguridad que la CFM y mayor efectividad que la AZA, dependiendo esto último de la población estudiada (23, 24, 25).

La recomendación actual es el uso de CFM ev o MMF para la inducción y AZA o MMF para el mantenimiento, con alguna preferencia con el uso del MMF en caso de una población como la nuestra, mayoritariamente mestiza (24, 26).

Aunque existen otras posibilidades, con CFM oral o ev en seis pulsos quincenales o aún con AZA en algunos casos (11, 25-27), se acepta una duración de tratamiento intensivo de seis meses para la fase inicial.

Nuestra serie recibió en su mayoría tratamiento con CFM y AZA. El uso de MMF se vio limitado, al no ser fácilmente asequible debido a su costo elevado y dado que la población tratada carece mayoritariamente de cobertura de salud. El uso de hidroxiquina fue variable, sobre todo en los primeros años del estudio,

cuando no se indicaba en forma sistemática a todos los pacientes.

Del análisis de nuestros pacientes se observa a la AZA con mayor efectividad que la CFM como terapia de mantenimiento, con mayor porcentaje de obtención de remisiones, aunque con una alta incidencia de recaídas.

El uso de MMF en nuevos brotes renales no fue más efectivo que el tratamiento con CFM/AZA, por lo que creemos que, ante la aparición de una recaída y la dificultad en la provisión de MMF, puede intentarse una intensificación del tratamiento con el esquema tradicional de pulsos de esteroides y CFM/AZA (28).

No existe evidencia que avale, ni opinión unánime que permita recomendar una duración óptima del tratamiento de mantenimiento (con AZA o MMF) (29- 31). La misma dependerá de la severidad de la nefritis, la velocidad en que se haya obtenido la remisión, si ésta fue completa o parcial, la aparición de nuevos brotes de actividad renal o de eventuales manifestaciones sistémicas, así como de la experiencia del equipo tratante. Las sugerencias de distintas guías van desde un mínimo de un año después de alcanzada la remisión (8), pasando por dos años (6) y llegando a cinco años (7), antes de iniciar un descenso progresivo de la inmunosupresión. Existe inclusive alguna experiencia en la realización de una biopsia de control en pacientes en remisión clínica y serológica para decidir en quiénes interrumpir la inmunosupresión (32).

En nuestra serie, la duración total del tratamiento fue de 60 (+/- 43 meses), con valores extremos entre 1 y 185 meses. La misma puede ser descompuesta para su análisis de acuerdo a la cantidad de episodios de nefritis. Para los pacientes que remitieron inicialmente y presentaron uno, dos o tres episodios de nefritis, la duración promedio del tratamiento fue de 49, 80 y 98 meses, respectivamente, reflejando la dificultad en la suspensión de la inmunosupresión ante la persistencia o reaparición de signos de actividad de la enfermedad.

En resumen

La nefritis es la más frecuente de las manifestaciones graves del LES y una de las princi-

pales causas de realización de biopsias renales en riñones nativos.

Todo paciente con LES debe ser monitoreado para detectar precozmente el compromiso renal, manifestado por la presencia de hematuria, proteinuria y/o compromiso de la función renal.

El hallazgo de una nefritis lúpica proliferativa obliga a la indicación de tratamiento inmunosupresor. Dado que la demora en el inicio del tratamiento empeora el pronóstico, si el cuadro clínico lo amerita y la biopsia no puede realizarse inmediatamente, deberá iniciarse el tratamiento, que se podrá ajustar posteriormente de acuerdo a los datos histológicos.

Se debe asegurar que el paciente reciba hidroxiclороquina, independientemente de la forma histológica.

Debe obtenerse una mejoría del cuadro clínico y de laboratorio dentro de los seis meses de iniciado el tratamiento, para pasar de la fase de inducción a la fase de mantenimiento. Si no hay mejoría, considerar al paciente como refractario y cambiar a un esquema inmunosupresor alternativo.

El tratamiento inmunosupresor deberá mantenerse no menos de uno o dos años después de obtenida la remisión completa y al decidir su interrupción, hacerlo con un descenso paulatino de las dosis, a lo largo de varios meses, con controles que permitan detectar la aparición de un nuevo brote renal.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Lupus nephritis: current issues. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 795-98.
- 2- Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1, 214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics." *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 1-17.
- 3- Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM et al: The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004; 65: 521-30.
- 4- Hahn Bh, Mc Mahon Ma. Wilkinson A et al. American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis. *Arthritis Care & Research* 2012; 64: 797- 808.
- 5- Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z et al.

Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1771-82.

6- Ruiz-Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA et al: Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. *Nefrología* 2012; 32(Suppl.1): 1-35.

7- Van Tellingen A, Voskuyl AE, Vervloet MG et al. Dutch guidelines for diagnosis and therapy of proliferative lupus nephritis. *The Netherland's Journal of Medicine* 2012, 70: 199-207.

8- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2: 139-274.

9- Illei GG, Takada K, Parkin D et al: Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 995-1002.

10- Moroni G, Quaglini S, Gallelli B, Banfi G, Messa P, Ponticelli C. The long-term outcome of 93 patients with proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2531-39.

11- Ponticelli C, Glasscock R, Moroni G. Induction and maintenance therapy in proliferative lupus nephritis. *J Nephrol* 2010; 01: 9-16.

12- Tesar V, Hruskova Z. Treatment of proliferative lupus nephritis: a slowly changing landscape. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 96-109.

13- Petri M, Perez-Gutthann S, Longenecker JC, Hochberg M. Morbidity of systemic lupus erythematosus: role of race and socioeconomic status. *Am J Med* 1991; 91: 345-53.

14- Bastian HM, Roseman JM, McGwin G Jr, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus* 2002; 11:152-60.

15- Lee SJ, Silverman E, Bargman JM. The role of antimalarial agents in the treatment of SLE and lupus nephritis. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 718-29.

16- Wallace DJ, Gudsoorkar VS, Weisman MH, Venuturupall SR. New insights into mechanisms of therapeutic effects of antimalarial agents in SLE. *Nat Rev Reum* 2012; 8: 522-533.

17- Fischer-Betz R, Chehab G, Sander O, Vordenbäumen S, et al. Renal Outcome in Patients with Lupus Nephritis Using a Steroid-free Regimen of Monthly Intravenous Cyclophosphamide: A Prospective Observational Study. *J Rheumatol* 2012; 39: 2111-17.

- 18- Catapano F, Chaudhry AN, Jones RB, Smith KGC, Jayne DW. Long-term efficacy and safety of rituximab in refractory and relapsing systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3586–92.
- 19- Ripoll E, Merino A, Grinyó JM, Torras J. New Approaches for the Treatment of Lupus Nephritis in the 21st Century. *Immunotherapy* 2013; 5: 1089-101.
- 20- Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D, Sebastiani GD et al. Early Response to Immunosuppressive Therapy Predicts Good Renal Outcome in Lupus Nephritis *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3934–40.
- 21- Stephen M, Korbet SM, Lewis EJ. Severe lupus nephritis: the predictive value of $\geq 50\%$ reduction in proteinuria at 6 months. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 2313–18.
- 22- Chen YE, Korbet SM, Katz RS, Schwartz MM. Value of a Complete or Partial Remission in Severe Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 46 –53.
- 23- Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM et al. Mycophenolate Mofetil versus Cyclophosphamide for Induction Treatment of Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1103–12.
- 24- Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D et al. Mycophenolate versus Azathioprine as Maintenance Therapy for Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1886-95
- 25- Houssiau FA, D’ Cruz D, Sangle S, Remy P et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 2083–89.
- 26- Chan TM, Tse KC, Tang CS, Mok MY et al. Long-Term Study of Mycophenolate Mofetil as Continuous Induction and Maintenance Treatment for Diffuse Proliferative Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1076-84.
- 27- Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D, Sebastiani GD et al. Immunosuppressive Therapy in Lupus Nephritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2121–31.
- 28- Grootsholten C, Ligtnerberg G, Hagen EC, van den Wall Bake AWL, de Glas-Vos JW, Bijl M. Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial. *Kidney International* 2006; 70: 732–42.
- 29- Grootsholten C, Berden JHM. Discontinuation of immunosuppression in proliferative lupus nephritis: is it possible? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1465–69.
- 30- Moroni G, Longhi S, Giglio E, Messa P, Ponticelli C. What happens after complete withdrawal of therapy in patients with lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31 (Suppl. 78): S75-S81.
- 31- Moroni G, Gallelli B, Quaglini S et al. Withdrawal of therapy in patients with proliferative lupus nephritis: long-term follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1541–48.
- 32- Alvarado AS, Malvar A, Lococo B et al. The value of repeat kidney biopsy in quiescent Argentinian lupus nephritis patients. *Lupus* 2014; 0: 1–8.

Recibido en su forma original: 11 de abril de 2014
En su forma corregida: 30 de abril de 2014
Aceptación final: 5 de mayo de 2014
Gerardo Oscar Mogni
Servicio de Nefrología, Hospital Prof. Alejandro Posadas,
Buenos Aires
e-mail: omogni@intramed.net