Guías de práctica clínica en lupus eritematoso sistémico: importancia de su implementación en los sistemas de salud

En los últimos meses hemos asistido a la publicación de varias guías de práctica clínica o documentos de consenso sobre el diagnóstico y el tratamiento de la afectación renal en el lupus eritematoso sistémico (LES), auspiciados por diferentes sociedades científicas o grupos de trabajo^{1,3}.

La razón de estas publicaciones se debe buscar, por un lado, en las peculiares características clínicas de los pacientes con LES, definidas por la heterogeneidad en su presentación y, por otro lado, en la emergente cantidad de ensayos terapéuticos que se han publicado en los últimos años en el campo de la nefropatía lúpica. Esto hace que, en ocasiones, el clínico encargado del manejo de estos pacientes se sitúe ante diferentes opciones de tratamiento y surjan dudas acerca de cuál es la que presenta mejor perfil riesgo-beneficio.

Este aspecto es, especialmente, importante en la nefritis lúpica, que aparece en más de la mitad de los pacientes durante el curso de la enfermedad, a menudo como forma de debut de ésta⁴. Representa un factor pronóstico importante ya que se asocia a un incremento tanto de la mortalidad como del daño irreversible y la evolución a enfermedad renal terminal, a pesar de los avances terapéuticos de los últimos años sigue siendo, desafortunadamente, elevada⁵.

La necesidad, por tanto, de una terapia inmunosupresora enérgica, que impida el deterioro irreversible de la función renal, aumentará el riesgo de aparición de los efectos secundarios derivados de este tipo de tratamiento. En otras palabras, la toxicidad medicamentosa será el otro factor relevante a la hora de evaluar el impacto real de la nefritis lúpica.

En general, la necesidad de las guías de práctica clínica se explica por la variabilidad demostrada en el manejo de dicha enfermedad, y por un conocimiento de ésta y de su tratamiento en los que existan suficientes alternativas para aconsejar el establecimiento de un marco práctico en beneficio de la asistencia al paciente. Las guías de práctica clínica son documentos complejos con un alcance más general que el de los documentos de consenso. Suelen abarcar todos los aspectos de una enfermedad, desde el diagnóstico hasta el tratamiento y monitorización, e incluir a la mayor parte de los especialistas implicados. Por otra parte, su elaboración exige un compromiso de actualización periódica.

En el manejo diario de los pacientes con LES, debido al carácter sistémico de la enfermedad, pueden intervenir varios especialistas. Este hecho debe ser tenido en cuenta a la hora de plantearse la elaboración de unas guías de práctica clínica. De hecho, el analizar el mismo problema diagnóstico y terapéutico desde diferentes especialidades médicas no hace más que enriquecer la discusión y mejorar el resultado final de estas recomendaciones. El abordaje multidisciplinar será clave para conseguir resultados óptimos en el manejo de los pacientes con enfermedades autoinmunes, en general, y en aquéllos con nefropatía lúpica, en particular.

Otro aspecto a resaltar es que estos documentos de consenso o guías de práctica clínica tienen su principio en la medicina basada en la evidencia que se define como el uso consciente, explícito y juicioso de la mejor evidencia actual para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes individuales, en combinación con la experiencia clínica del médico, el estado y las preferencias del paciente^{6,7}.

En líneas generales, los tres documentos siguen el mismo esquema y un orden lógico en sus apartados. Los tres definen el papel de la biopsia renal en el diagnóstico de la nefropatía lúpica y detallan cuáles serían las indicaciones de ésta. Queda claro que este procedimiento es indispensable ante la sospecha de afectación renal del LES. Muy importante es el papel que se concede a la clasificación histológica actual que data del año 2003 (*International Society of Nephrology/Renal Pathology Society*) y que servirá para planificar el tratamiento inmunosupresor. En las muestras anatomopatológicas se debe prestar especial atención a los índices de actividad y cronicidad, a las lesiones vasculares y a los cambios tubulointersticiales. Las recomendaciones del *American College of Rheumatology*² y el documento de consenso de la Sociedad Española de Nefrología (SEN) y de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)³ intentan definir los conceptos de respuesta parcial, completa y de no respuesta.

A continuación, se establece la estrategia terapéutica inicial y mención especial merece el apartado dedicado al tratamiento adyuvante, presente, también, en las tres publicaciones. En éste, se ha destacado la importancia de los antipalúdicos en el tratamiento del lupus en pacientes con nefritis y, con más o menos profundidad, la necesidad y forma de prevenir las complicaciones vasculares, óseas, digestivas, gonadales o infecciosas, entre otras. Por lo que respecta al tratamiento inmunosupresor, hay que destacar que éste debe ser diseñado según el resultado de la clasificación histológica. Como no podía ser de otra manera, la coincidencia respecto a las diferentes pautas terapéuticas es prácticamente total. Para las formas proliferativas de nefritis lúpica todas las recomendaciones incluyen la combinación de glucocorticoides y ácido micofenólico (micofenolato de mofetilo) o pulsos intravenosos de ciclofosfamida (CFM) como tratamientos de inducción o inicial. En este caso, el origen étnico de los pacientes y la gravedad de la presentación clínica serán factores a tener en cuenta para decidir qué pauta de CFM (dosis bajas de 3 gramos en 3 meses versus 6 pulsos mensuales de 0,75-1 g/m²) es la mejor. En el consenso SEN-SEMI el balance eficacia/toxicidad de los glucocorticoides fue objeto de una profunda revisión bibliográfica, alcanzándose el acuerdo de restringir al máximo su uso, abriendo la puerta a la utilización de pautas que incluyan una menor dosis de prednisona. La misma política aparece reflejada en las otras dos recomendaciones. En el caso de las formas membranosas puras de nefropatía lúpica la combinación inicial sería con ácido micofenólico aunque existen datos acerca de la eficacia de los pulsos de ciclofosfamida y menos evidencia del uso de los inhibidores de la calcineurina.

Por lo que respecta al tratamiento de mantenimiento, ácido micofenólico en dosis menores de las iniciales o azatioprina son las dos opciones terapéuticas. En cuanto a la duración del tratamiento, las recomendaciones de la *European League Against Rheumatism* (EULAR) hablan de un mínimo de 3 años, el consenso SEN-SEMI, de 2 años una vez establecida la remisión y las del *American College of Rheumatology* (ACR) no establecen un periodo definido.

Las guías también se ocupan de los pacientes con nefritis lúpica refractaria y las opciones de tratamiento que se pueden llevar a cabo. El acuerdo vuelve a ser unánime en este punto con el cambio de ácido micofenólico a ciclofosfamida o viceversa y se apunta el uso de rituximab como una posibilidad en este tipo de pacientes. Otras alternativas podrían ser los inhibidores de calcineurina.

En los apartados restantes, el lector encontrará información valiosa del control evolutivo de estos pacientes, en concreto de la periodicidad con la que se debe llevar a cabo y del valor del laboratorio (creatinina plasmática, filtrado glomerular, sedimento de orina, proteinuria y forma de determinarla) y de la inmunología (determinación de las fracciones del complemento y de los anticuerpos anti-DNA nativo) en este control. Otro punto importante es el dedicado al manejo de aquellos pacientes que desarrollan una insuficiencia renal crónica terminal y en los que se plantea el tratamiento renal sustitutivo con diálisis o trasplante renal.

El síndrome antifosfolípídico y sus manifestaciones vasculares renales y el manejo de la nefropatía lúpica en la mujer embarazada también son objeto de discusión. Respecto a esta última situación, el uso de ciertos inmunosupresores como CFM o ácido micofenólico está prohibido debido a su potencial teratogenicidad. En este caso, azatioprina es una buena opción. Cabe destacar la recomendación del uso de ácido acetilsalicílico en la mujer embarazada con el antecedente de nefritis lúpica por su efecto protector frente a la preeclampsia.

Finalmente, sólo las recomendaciones del EULAR hacen referencia al manejo de la nefritis lúpica en edad pediátrica. La evidencia es limitada y existe un número pequeño de estudios no aleatorizados por lo que las recomendaciones para la edad adulta son válidas también en este grupo de edad.

El autor de esta editorial puede dar su punto de vista personal respecto a la experiencia de participar en la elaboración del documento de consenso SEN-SEMI³. Sin duda, la labor al plantear los diferentes problemas y escenarios clínicos, llevar a cabo la revisión bibliográfica, y la posterior discusión y redacción del documento no ha podido ser más enriquecedora. Tengo la impresión que los que hemos participado en el consenso, hemos derribado un buen número de prejuicios, hemos aprendido a ver la enfermedad con los ojos de otros especialistas, a prestar atención a problemas en los que no habíamos reparado y, en definitiva, aprendido unos de otros.

El gran objetivo a partir de ahora es hacer llegar este esfuerzo hasta la comunidad médica, es decir, implementarlo en la práctica clínica diaria lo que redundará en un, sin duda, gran beneficio para los enfermos con afectación renal del lupus.

Referencias

1. Bertias 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 pediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012 Jul 31. [Epub ahead of print].
2. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, *et al.* American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res* 2012; 64:797-808.
3. Ruiz Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, *et al.* Spanish Society of Internal Medicine (SEMI); Spanish Society of Nephrology (SEN). Diagnosis and treatment of lupus nephritis. Consensus document from the systemic auto-immune disease group (GEAS) of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and Spanish Society of Nephrology (S.E.N.). *Nefrologia* 2012; 32 Suppl 1:1-35.
4. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, *et al.* The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69:61-4.
5. Bomback AS, Appel GB. Updates on the treatment of lupus nephritis. *J Am Society Nephrol*. 2010; 21:2028-35.
6. Krahn M, Naglie G. The next step in guideline development: incorporating patient preferences. *JAMA* 2008; 300:436-8.
7. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312:71-2.

Gerard Espinosa, MD

Servicio de Enfermedades Autoinmunes,
Hospital Clinic. Barcelona, España.
gespino@clinic.ub.es