

REVISIÓN - ACTUALIZACIÓN

Lupus resistente

Luis Fernando Pinto Peñaranda¹

Resumen

En este artículo se plantean los elementos para definir lupus resistente y se revisan las opciones de manejo de tres de las más refractarias complicaciones del lupus eritematoso sistémico (LES). Se plantea el “esquema NIH” como manejo inicial de las glomerulonefritis proliferativas y en casos refractarios se proponen esquemas alternos con base en CFM, mofetil micofenolato y terapia experimental. Se revisan los estudios con glomerulonefritis membranosa y su manejo con esteroides, ciclosporina A, mofetil micofenolato y azatioprina. En el caso de la trombocitopenia refractaria a esteroides se evalúan esquemas con esplenectomía y otras modalidades de inmunomodulación. Se analizan también las series de hemorragia alveolar con énfasis en el pronóstico y los esquemas de tratamiento publicados.

Palabras clave: lupus resistente, nefritis, trombocitopenia, hemorragia alveolar.

Summary

In this paper we define “resistant lupus erythematosus” and review 3 difficult problems with special attention in treatment. We consider the “NIH regimen” in proliferative glomerulonephritis and alternative treatments with cyclosporine, mycophenolate and experimental therapy in resistant patients. For steroid resistant thrombocytopenia we analyze splenectomy and other

immunossupressive therapies. Alveolar Hemorrhage is evaluated with emphasis in prognosis and treatment.

Key words: resistant lupus, nephritis, thrombocytopenia, alveolar hemorrhage.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es el prototipo de las enfermedades autoinmunes multisistémicas y puede cursar con una amplia gama de manifestaciones orgánicas que marcan el pronóstico de los pacientes.

No hay una definición de “Lupus Resistente” y en la literatura este concepto se caracteriza por la persistencia de altos índices de actividad¹ o por la progresión de los índices de cronicidad y daño orgánico². Sin embargo, estos instrumentos de medición son más útiles en la estimación general de actividad que en la de compromiso orgánico específico y por ende son guías útiles en el manejo global, pero no en la escogencia de esquemas de inmunosupresión dirigidos a tratar determinadas manifestaciones orgánicas. La literatura disponible no nos muestra estudios bien diseñados, con un nivel de evidencia I, para muchas de las manifestaciones graves del LES; además, a medida que se evalúan situaciones en las que hay resistencia al manejo “estándar” el nivel de evidencia de los esquemas terapéuticos evaluados es cada vez menor.

Se podría definir lupus resistente con base en los siguientes parámetros:

¹ Internista Reumatólogo, Hospital Pablo Tobón Uribe, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

Enviado para publicación: Diciembre 12/2003
Aceptado en forma revisada: Febrero 27/2004

- Persistencia de hipocomplementemia y altos títulos de antiDNA.
- Progresión en el índice de daño orgánico slicc-acr³.
- Persistencia de índices de actividad elevados (sledai, slam, bilag, etc.).
- Resistencia al tratamiento estándar.
- Demostración de daño orgánico progresivo.

Las principales situaciones en las que se encuentra resistencia al tratamiento “estándar” en el LES son:

- Nefropatía.
- Trombocitopenia.
- Anemia inmuno hemolítica.
- Neumonitis.
- Hemorragia alveolar.
- Compromiso del SNC.
- Compromiso cutáneo.

En esta revisión tomaremos como prototipo la nefropatía lúpica, la hemorragia alveolar y la trombocitopenia refractarias.

Nefritis Lúpica

Se tratará como prototipo la nefropatía lúpica porque es una manifestación presente en el 50% de nuestros pacientes⁴ y porque entre 10 y 40% de los pacientes que cursan con síndrome nefrótico pueden catalogarse como refractarios a prednisona + ciclofosfamida¹⁻².

El principal objetivo del tratamiento de la nefropatía lúpica es mejorar, o al menos preservar, la función renal y prevenir el desarrollo de insuficiencia renal crónica terminal (IRCT). Estos objetivos se deben buscar con el menor riesgo posible para el paciente.

Las medidas generales de manejo son comunes a todos los tipos de glomerulopatía y son tan importantes como el esquema inmunosupresor elegido, para el pronóstico de los pacientes.

1. La HTA debe ser agresivamente tratada con restricción de la ingesta de sal y con el uso de

inhibidores de la ECA o con inhibidores ARA II que ofrecen ventajas adicionales, como disminuir la presión intraglomerular, la hiperfiltración y la proteinuria⁵.

2. Dos aspectos de la dieta son importantes. La ingesta de proteínas deberá restringirse si hay un deterioro $\geq 40\%$ de la función renal. Igualmente debe indicarse una dieta hipograsa y agregar hipolipemiantes si están indicados.
3. El embarazo deberá evitarse en pacientes con nefritis activa porque se asocia a mayor deterioro de la función renal⁵.
4. Los pacientes con nefritis lúpica y síndrome antifosfolípido (SAF) tienen un pobre pronóstico renal con mayor riesgo de hacer microangiopatía trombótica renal. En los pacientes que no hayan tenido trombosis previa se indica antiagregación plaquetaria con aspirina y antimaláricos. Los que hayan sufrido trombosis previa deberán seguir anticoagulados con warfarina o un equivalente.

No existe una guía absoluta en el manejo inmunosupresor de la nefropatía lúpica y sigue habiendo controversia en los diferentes grupos sobre cual es la droga de elección.

En la escogencia del tratamiento debemos tener en cuenta la mejor evidencia disponible en la literatura y considerar los siguientes puntos importantes:

- Inducción de Remisión.
- Sostenimiento de la remisión a largo plazo.
- Disminuir el riesgo de IRCT.
- Disminuir la mortalidad.
- Disminuir las recidivas.
- Disminuir la toxicidad medicamentosa.

En este punto vamos a desarrollar la discusión empezando con la evidencia disponible sobre la utilidad de la ciclofosfamida y la confrontaremos con los estudios con azatioprina y mofetil micofenolato.

La terapia a menudo difiere ampliamente para los diferentes patrones histológicos y es importante obtener una biopsia renal para conocer el tipo de glomerulopatía y los índices de actividad y cronicidad³. Las

indicaciones propuestas por nuestro grupo⁴, para la realización de una biopsia renal son:

1. Proteinuria > 500 mgr en 24 horas.
2. Retención de Azoados.
3. Disminución de la rata de filtración glomerular.
4. Persistencia de anormalidad del sedimento urinario (cilindruria, hematuria).

La propuesta de NIH, corroborada por su estudio de cohortes de cerca de 25 años y por muchos otros grupos, es la siguiente:

- La nefropatía clase I OMS no requiere ningún tratamiento.
- La glomerulonefritis mesangial (tipo II) no requiere tratamiento especial en la mayoría de los casos. En algunos pacientes con glomerulonefritis IIb, con proteinuria \geq 1 gramo en 24 horas, con hipocomplementemia C_3 y altos títulos de antiDNA nativo, se propone utilizar 20 mg/día de prednisolona (PDN) por 6-12 semanas y disminuir gradualmente la dosis con base en las manifestaciones renales y extrarrenales.
- Las glomerulopatías proliferativas (III y IV OMS) tienen un comportamiento clínico y pronóstico similares⁶ y el riesgo de IRCT a 10 años es del 50%. Algunos autores clasifican la glomerulonefritis lúpica membrano proliferativa como una forma Vb, pero nuestra experiencia⁷ muestra que esta forma tiene un comportamiento clínico y pronóstico más parecido a las formas III y IV que a la V.

En las formas proliferativas el tratamiento debe ser agresivo y se siguen los “esquemas NIH” con el siguiente plan propuesto:

1. Prednisolona 1 mg/kg/día por 8 semanas y disminuir gradualmente hasta 10-15 mg/día o hasta 20-30 mg interdiarios por dos años. Las dosis de corticosteroides se aumentan o disminuyen dependiendo de las manifestaciones renales y extrarrenales.
2. Ciclofosfamida 750 mg a 1 g/m² de superficie corporal, 1 pulso c/mes por 6 meses y un pulso c/3 meses por 8 dosis (total 14 pulsos).

La prednisolona por si sola (sin citotóxicos) puede suprimir la respuesta proliferativa glomerular y “evitar” la IRCT por períodos cortos^{6,8}, pero la adición de citotóxicos disminuye o retarda el desarrollo de IRCT a largo plazo, algo que no se logra con la utilización exclusiva de corticosteroides⁷⁻¹⁰.

Los estudios iniciales de NIH⁸⁻⁹ concluyeron:

1. La comparación de prednisolona sola vs. prednisolona más citotóxicos (ciclofosfamida oral o en pulsos o azatioprina) no muestra diferencia, en cuanto al desarrollo de IRCT, durante los primeros años. Después de los cinco años de tratamiento todos los regímenes que adicionan citotóxicos fueron superiores.
2. Luego de 7 años persiste diferencia estadísticamente significativa con los regímenes que emplean ciclofosfamida, pero no con el uso de azatioprina.
3. La mortalidad renal y la IRCT disminuyeron significativamente, pero la mortalidad global no se alteró. Se observó aumento proporcional de la mortalidad cardiovascular.

Varios estudios han planteado la hipótesis de que esquemas más cortos de ciclofosfamida sola o con azatioprina como mantenimiento, tengan resultados similares con menor toxicidad ovárica y menor riesgo de infecciones. La mayoría de esos estudios son demasiado cortos para evaluar la influencia de los regímenes en la insuficiencia renal crónica terminal a largo plazo¹¹⁻¹⁴. En el mejor de los casos el seguimiento es menor de 5 años.

Solo un estudio¹⁵ evalúa comparativamente ciclos cortos de ciclofosfamida (6 meses) vs. ciclos largos (30 meses) demostrando que el esquema corto se asoció a un riesgo de 28% de duplicar la creatinina (vs. 18% con ciclofosfamida 30 meses) y con recaídas del 55% (vs. 10% con ciclofosfamida 30 meses). Por esto se prefiere utilizar esquemas largos de tratamiento.

El grupo del Hospital Saint Thomas de Londres propone utilizar ciclofosfamida en dosis bajas y mayor frecuencia (500 mg/semana) como inducción y sostener la remisión con azatioprina 2 mg/kg/día¹¹. Publica un estudio abierto con 39 pacientes con un seguimiento promedio de 46 meses y encuentran que

67% de los pacientes cumplieron criterios previamente definidos de remisión (parcial o completa) al terminar la fase de inducción, pero al final del seguimiento 18% duplicaron los valores basales de creatinina, 15% llegaron a insuficiencia renal crónica terminal y 67% tuvieron valores de creatinina estables. El 32% de falla renal es muy superior a lo encontrado con esquemas largos con ciclofosfamida.

El único metanálisis publicado¹⁰, que incluye 440 pacientes en 19 estudios prospectivos y controlados con pacientes diagnosticados con biopsia renal, concluye que todos los regímenes citotóxicos (ciclofosfamida oral o en pulsos o azatioprina) más prednisolona son superiores al uso de corticosteroides sin citotóxicos, pero que ningún citotóxico demostró ser superior a otro. La gran limitación de este metanálisis es que incluye estudios con un seguimiento mínimo de 12 meses y máximo de 60 meses por lo que no evalúa el pronóstico a largo plazo.

El grupo del proyecto EuroLupus publica recientemente los resultados de un estudio prospectivo que compara dosis bajas de ciclofosfamida (500 mg/dosis cada 15 días hasta completar 3 gramos) más esteroides *versus* dosis altas de ciclofosfamida (≈ 1 g/mes por 6 meses seguidos por un pulso cada 3 meses para completar 1 año) y seguidos con azatioprina 2 mg/kg/día en ambas ramas del estudio. En ambos grupos se inició el manejo con metilprednisolona 750 mg/día por 3 días y se siguió con prednisolona 0,5 mg/kg/día por 4 semanas. Este estudio concluye varias cosas importantes:

1. La probabilidad de falla del tratamiento fue similar para ambos grupos (HR 0,79; 95%; IC 0,30-2,14; P = 0,64).
2. La probabilidad de falla terapéutica no fue significativamente mayor en los pacientes con glomerulonefritis IV OMS que en los pacientes con glomerulonefritis III OMS.
3. No hubo diferencia entre los grupos en los resultados secundarios del estudio (creatinina, albúmina, proteinuria de 24 horas, ECLAM, C3) (P > 0,05).
4. No hubo diferencia en la probabilidad de conseguir remisión renal o de tener recaídas en

ambos grupos (HR 1,26; 95%; IC 0,72-2,21; P = 0,36).

5. La probabilidad acumulativa de tener infecciones, el número de infecciones severas y el número de pacientes que experimentaron toxicidad hematológica y gonadal fue similar en ambos grupos (P = 0,35).

Este protocolo no compara el esquema corto con un protocolo "estricto NIH". Hay algunas diferencias metodológicas y demográficas importantes. En este estudio no se incluyen pacientes afroamericanos que tienen un curso más grave; la mayoría de los pacientes no tenían una nefritis grave, 22% tenían alteración de la función renal y 28% tenían síndrome nefrótico mientras que en el estudio clásico del NIH estas complicaciones se observaron en 64 y 62%, respectivamente. Entonces los resultados no son extrapolables a pacientes con mayor severidad de la enfermedad o de raza afronorteamericana o afrolatinoamericana. Por último, el seguimiento de estos pacientes fue de 41 meses lo que limita las conclusiones sobre el riesgo de presentar insuficiencia renal crónica terminal a largo plazo.

La definición de resistencia al tratamiento es difícil porque no hay uniformidad en los estudios. Entre 10 y 40% de los pacientes con nefritis lúpica son refractarios al tratamiento con ciclofosfamida y prednisolona, especialmente los que cursan con síndrome nefrótico¹⁶. La mayoría de estos pacientes tienen una buena respuesta inicial entre 4 y 6 meses y recaen entre 9 y 15 meses después. En este subgrupo de pacientes se proponen varias opciones de manejo:

1. Repetir pulsos mensuales de ciclofosfamida.
2. Adicionar pulsos mensuales de metilprednisolona a la ciclofosfamida¹⁷.
3. Aumentar la dosis diaria de esteroides.
4. Adicionar plasmaféresis.
5. Considerar otro inmunosupresor (micofenolato mofetil).
6. Terapia experimental.

En la búsqueda de esquemas terapéuticos alternos con el objetivo de disminuir la toxicidad, sin detrimento de la efectividad en la inducción y mantenimiento de la remisión de la nefritis lúpica, y en el

manejo de casos refractarios, se nos presenta la opción del mofetil micofenolato cuyos mecanismos de acción conocidos sugieren su utilidad en la nefritis lúpica¹⁸⁻²².

El MMF es un inhibidor reversible no competitivo de la inosina monofosfato deshidrogenasa que regula la síntesis de purinas sustrato de la DNA polimerasa para la síntesis de DNA. Los linfocitos T y B requieren de una manera crítica de la acción de esta enzima porque carecen de la vía de salvamento que tienen las otras células eucarióticas (hipoxantina, guanina, fosforibosil, transferasa). Esto le confiere un efecto selectivo, sobre linfocitos T y B, al micofenolato mofetil, a diferencia de la ciclofosfamida que es un citotóxico no selectivo.

El mofetil micofenolato es cinco veces más activo sobre la forma inducible de la inosina monofosfato deshidrogenasa, expresada por linfocitos proliferantes, que sobre la forma constitutiva expresada por estas células en reposo.

Otros efectos importantes del micofenolato mofetil son: disminución de la glicosilación de moléculas de adhesión y la expresión de E-selectina y P-selectina por células endoteliales, disminución de la hiperplasia mesangial y de la proteinuria, y disminución de la diferenciación de miofibroblastos glomerulares con disminución de la fibrosis glomerular.

Los estudios en modelos murinos de LES (NZB/NZW F1 y MRL/LPR) muestran reducción de la proteinuria, en los niveles de antiDNA, en la rata de deterioro de la función renal y un aumento en la supervivencia, al igual que disminución de los depósitos glomerulares de IgG y complemento²³⁻²⁵.

La mayoría de las publicaciones sobre el uso clínico del mofetil micofenolato en nefropatía lúpica son informes de casos y pequeños estudios abiertos, y en la mayoría de los casos se indica éste medicamento en pacientes con glomerulopatía IV OMS refractaria a ciclofosfamida. En promedio esas series muestran un efecto positivo de mofetil micofenolato para nefritis lúpica refractaria con reducción o estabilización de la creatinina y proteinuria y de los niveles de C3 y antiDNA²⁶⁻²⁹.

El único estudio prospectivo controlado¹⁶ evalúa micofenolato mofetil frente a ciclofosfamida como

inductor de remisión y con seguimiento a un año. Incluyen pacientes con glomerulonefritis IV OMS y comparan mofetil micofenolato 2 g/día + prednisolona frente a ciclofosfamida oral 2,5 mg/día + prednisolona, encontrando que no hubo diferencias en la capacidad de lograr remisión parcial o completa ni en los parámetros de función renal (proteinuria, albúmina sérica y creatinina) ni en los parámetros serológicos (C3, anti DNA). La toxicidad ovárica y la leucopenia fueron mayores en el grupo ciclofosfamida, pero el riesgo de infección no mostró diferencia significativa; el 20% de los pacientes que recibieron mofetil micofenolato tuvieron recaídas antes del primer año.

El papel actual del mofetil micofenolato en el tratamiento de la nefropatía lúpica es el de introducirlo en casos refractarios o utilizarlo como terapia de sostenimiento luego de la inducción de remisión³⁰⁻³¹.

Con la glomerulonefritis membranosa (clase V OMS) hay menor evidencia en la literatura. La mayoría de los estudios son abiertos, con duración cercana a 5 años y con pocos pacientes. La historia natural de la glomerulonefritis V OMS se ve críticamente influenciada por la presencia de lesiones proliferativas en la biopsia. Los pacientes con formas membranoproliferativas se comportan con mayor riesgo de hipertensión y falla renal y con más alteraciones en el sedimento urinario.

En estos pacientes la mayoría de los autores proponen esquemas de tratamiento iguales a los de las formas proliferativas⁷⁻⁹.

El esquema tradicional en el manejo de la glomerulonefritis membranosa pura por LES ha sido prednisolona 0,6-1 mg/kg/día por 8 a 12 semanas seguido por disminución gradual de la dosis hasta 10mg/día³²⁻³³. Las formas membranosas puras representan menos del 15% de las biopsias renales de pacientes lúpicos, pero cursan con gran morbilidad por síndrome nefrótico, hipertensión, hiperlipidemia, dependencia de diuréticos, lo que les confiere un gran riesgo de ECV y coronaria, trombosis y desequilibrio hidroelectrolítico. La supervivencia renal a 10 años en pacientes con glomerulonefritis lúpica membranosa es de 80% (47-100%) y la mortalidad global es del 18% (0-45%).

La creatinina ≥ 2 mg/dl, con síndrome nefrótico, con anticuerpos antifosfolípidos y con refractariedad

del síndrome nefrótico, es variable del mal pronóstico en pacientes con glomerulonefritis membranosa lúpica³⁴.

Es crucial identificar pacientes de mal pronóstico y detectar rápidamente los que no responden a prednisolona (en 6 semanas) y agregar un inmunosupresor adicional. Los más estudiados han sido la ciclofosfamida, azatioprina y ciclosporina A.

Chan y colaboradores³⁵ publican un estudio de cohortes, prospectivo, con 20 pacientes con glomerulonefritis membranosa pura tratados con ciclofosfamida 2 mg/kg/día por 6 meses seguido por azatioprina 2 mg/kg/día combinados con prednisolona 0,8 mg/kg/día. La remisión completa se obtuvo en 55% de los pacientes, la remisión parcial en 35% y el 10% restante se catalogó como falla terapéutica.

El inmunosupresor más estudiado en el manejo de la glomerulonefritis membranosa lúpica es la ciclosporina A. Hallegua³⁶ publica 10 casos y revisa la literatura encontrando una respuesta favorable en la proteinuria y la hipoalbuminemia. La proteinuria de 24 horas disminuyó de 5.588 mg (rango 2.712 – 11.055) a 1.404 mg (rango < 150-2.652) ($P < 0,05$) y la albuminemia aumentó de 2,8 mg/dl (rango 1,3-3,8) a 3,9 mg/dl (rango 3-4,5) ($P < 0,05$).

Hasta la fecha ningún estudio evalúa el efecto de drogas inmunosupresoras en la glomerulonefritis membranosa pura lúpica en cuanto al riesgo de insuficiencia renal crónica terminal.

Hemorragia Alveolar (HA)

La hemorragia alveolar es una rara, devastante y a menudo fatal complicación de LES. Esta manifestación conlleva grandes dificultades diagnósticas y terapéuticas.

Esta entidad representa cerca del 20% de las hospitalizaciones por causas pulmonares en los pacientes con LES y se presenta en menos del 2% del total de los lúpicos. No hay un patrón epidemiológico claro y puede presentarse temprano o tarde en la evolución y afectar pacientes con cuadros graves de LES o en pacientes catalogados como “lupus benignos”. La manifestación extra pulmonar más prevalente es la nefropatía que puede coexistir entre 60 y 100% de los casos³⁷⁻³⁹.

El cuadro clínico generalmente se instala en forma aguda, la mayoría de los pacientes consultan con menos de 72 horas de evolución.

La presentación clínica es con un comienzo súbito de fiebre, tos, disnea, esputo hemoptoico o franca hemoptisis e hipoxemia con falla respiratoria frecuente.

La tríada clásica de hemoptisis, nuevos infiltrados pulmonares y caída ≥ 2 g/dl en la hemoglobina, no está presente en todos los casos. Las publicaciones clásicas³⁷⁻⁴⁴ proponen criterios de inclusión:

- Hemoptisis.
- Nuevos infiltrados pulmonares en los Rayos X.
- Lavado bronco alveolar hemorrágico en ausencia de coagulopatía.
- Disminución de la hemoglobina ≥ 2 gramos.
- Biopsia pulmonar que demuestre hemorragia alveolar difusa.

En ausencia de biopsia pulmonar se requiere lavado bronco alveolar hemorrágico más tres criterios adicionales. La biopsia pulmonar por toracoscopia o toracotomía no se considera indispensable para el diagnóstico, y la mayoría de los pacientes son considerados de alto riesgo quirúrgico y anestésico.

La hemoptisis se observa en cerca del 100% de los pacientes durante la hospitalización, pero puede ser tan baja como el 25% de los casos al momento del ingreso hospitalario³⁸. Algunos consideran que la hemoptisis franca representa una hemorragia alveolar masiva y que como tal es un marcador de mal pronóstico⁴³.

La presencia de nuevos infiltrados pulmonares debe alertar al clínico sobre la posibilidad de una HA. En el 82% de los casos son de carácter alveolo intersticial con predominio bibasal pero hasta en 18% son opacidades unilaterales que pueden ser confundidas con neumonías. En el 27% de los casos hay derrame pleural³⁸.

Con excepción del carácter hemorrágico y la presencia de hemosiderófagos el lavado bronco alveolar es completamente inespecífico³⁹. La biopsia transbronquial tiene un rendimiento bajo pero la

mayoría de los pacientes son pobres candidatos a biopsia por toracotomía.

La difusión de monóxido de carbono aumentada puede ser de utilidad diagnóstica si se hace en las primeras 72 horas.

El diagnóstico diferencial es amplio, pero las infecciones y la neumonitis lúpica aguda son las principales entidades a considerar. Un paciente lúpico con fiebre, disnea y nuevos infiltrados pulmonares siempre deberá considerarse infectado y se deberá descartar exhaustivamente la infección por gérmenes comunes u oportunistas. La alta incidencia de fiebre (82-90%) y la baja incidencia de hemoptisis hacen más difícil diferenciar la hemorragia alveolar de una complicación infecciosa³⁸⁻³⁹.

La neumonitis lúpica aguda puede tener un inicio similar a la HA, con fiebre, disnea e infiltrados pulmonares. Algunas diferencias son que los pacientes con neumonitis tienen disminución de la difusión de monóxido de carbono y no muestran capilaritis en la biopsia pulmonar. Sin embargo, algunos autores consideran estas dos entidades como diferentes formas de un mismo espectro de enfermedad pulmonar inflamatoria caracterizada por daño de la unidad alveolo-capilar⁴¹.

La hemorragia es una entidad grave, con una mortalidad de 50-100% y con un alto porcentaje de pacientes que requieren ventilación mecánica, y como tal debe manejarse con inmunosupresión agresiva. Sin embargo no hay estudios con niveles de evidencia 1 ó 2. La mayoría de las series muestran un manejo con pulsos de metilprednisolona³⁻⁶ y ciclofosfamida oral (2 mg/kg/día), o en pulsos intravenosos y agregan plasmaféresis si no hay respuesta al manejo anterior. Se sugieren 3-6 sesiones de plasmaféresis a razón de 40 ml de plasma por kilogramo de peso corporal³⁷⁻⁴³. Sin embargo, la única situación en la que se indica plasmaféresis en pacientes con hemorragia alveolar con un adecuado nivel de evidencia es el síndrome de *good-pasture*.

Trombocitopenia

La trombocitopenia se presenta entre el 20 y 40% de los pacientes lúpicos en algún momento de su evolución. Tiende a ser de leve a moderada, pero 5-17%

tienen recuentos plaquetarios menores de 30.000-50.000/mm³. En los pacientes con trombocitopenia autoinmune se describe una mortalidad del 4% y esta se aumenta al 15% si son refractarios al tratamiento.

El mecanismo de trombocitopenia autoinmune en los pacientes lúpicos es el de destrucción y secuestro de plaquetas en el sistema fagocito mononuclear del bazo, plaquetas que previamente son "marcadas" por anticuerpos antiplaquetarios dirigidos contra las glicoproteínas IIb/IIIa, Ib/IX o ambas. Este mecanismo patogénico es igual al que se presenta en la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) y por esto en el LES se siguen las mismas reglas para tratar la trombocitopenia⁵⁰.

En este enfoque vamos a describir los lineamientos de la Sociedad Americana de Hematología⁴⁵ y de otros autores⁴⁶⁻⁴⁸ en el manejo de la púrpura trombocitopénica autoinmune (PTA) y posteriormente evaluaremos las evidencias en el manejo de la PTA en lupus. No hay estudios con nivel de evidencia I que soporten recomendaciones basadas en la evidencia en el manejo de la púrpura trombocitopénica refractaria y la mayoría de los conceptos que aquí se expresarán son basados en recomendaciones de expertos⁴⁵⁻⁴⁸.

La mayoría de los pacientes con recuentos mayores de 50.000 plaquetas/mm³ son asintomáticos y son descubiertos incidentalmente. Con recuentos entre 20.000 y 50.000 plaquetas, hay sangrado gingival o metrorragias. Pacientes con recuentos menores a 10.000 plaquetas/mm³ cursan con sangrado mucoso y tienen riesgo de sangrado del SNC.

- Pacientes con plaquetas > 30.000/mm³ en forma sostenida, sin sangrado y sin factores de riesgo como HTA, trauma o úlcera péptica no requieren terapia.
- Todos los pacientes con recuentos menores a 50.000 plaquetas y con sangrado mucoso o con los factores de riesgo anotados deberán ser tratados igual que aquellos con recuentos menores a 30.000 plaquetas.
- Pacientes con menos de 20.000 plaquetas y sangrado mucoso deberán hospitalizarse.

El manejo inicial en pacientes adultos trombocitopénicos es prednisolona 1 mg/kg/día con ratas de

respuesta hasta de 50-75% pero con respuestas sostenidas solo del 5-30%; la mayoría de los pacientes recaen al disminuir las dosis de prednisolona.

En la púrpura trombocitopénica idiopática refractaria a esteroides o que depende de dosis altas de estos para mantener recuentos plaquetarios seguros (30.000-50.000/mm³ según la Sociedad Americana de Hematología), la mayoría de los autores recomiendan la esplenectomía. Sin embargo 30-40% de los adultos recaen tardíamente o no tienen respuesta a esta cirugía. Algunos recomiendan, en estos casos, descartar la presencia de un bazo accesorio, pero la respuesta sostenida después de su resección es baja.

En el tratamiento de pacientes trombocitopénicos que no responden a esteroides ni a esplenectomía es aún menor la evidencia y las recomendaciones se basan más en “medicina basada en la eminencia” que en la evidencia. Los expertos⁴⁵⁻⁴⁸ recomiendan empezar con agentes que impidan la depuración de plaquetas por el sistema reticuloendotelial y que actúen como ahorradores de esteroides. Se plantean cuatro opciones de manejo:

1. Danazol (10-15 mg/kg/día ó 600-800 mg/día) es benéfico en 20-40% de los pacientes y pueden inducir remisiones luego de 3 meses. Algunos pacientes requieren dosis bajas (50 mg/día de sostenimiento).
2. Dapsone (50-100 mg/día) puede alcanzar respuestas entre el 30 y 40% de los pacientes que recaen al suspender los esteroides pero es rara vez efectiva en pacientes refractarios a estos.
3. Vincristina (1-2 mg IV/semana por 4-6 dosis) es rara vez efectiva (3-30%) y poco usada por el riesgo de neuropatías periféricas.
4. Colchicina (0,5 mg, 3 veces por día), ha sido poco estudiada.

La inmunosupresión con ciclofosfamida o azatioprina se reserva para los pacientes que no responden a los anteriores medicamentos o que tienen intolerancia a ellos. La respuesta ocurre entre 20 y 40% con ciclofosfamida (1-2 mg/kg/día) o azatioprina (1-4 mg/kg/día). En casos específicos se plantea utilizar ciclofosfamida 1 g/m² de superficie corporal IV cada mes por 1-5 dosis.

La gammaglobulina IV y anti-Rh (D) se reservan para situaciones de emergencia porque no logran recuentos plaquetarios seguros en forma sostenida.

Para pacientes con trombocitopenias refractarias a las medidas anteriores se plantea utilizar quimioterapia combinada, interferon y otras terapias experimentales como anticuerpos monoclonales anti CD20 y anti CD35, trombopoyetina o terapia inmunosupresiva con o sin trasplante de médula ósea.

La terapia de emergencia se indica en pacientes que requieren cirugía de urgencia o que tengan sangrado profuso o visceral; en especial en el SNC hay dos opciones terapéuticas que no son excluyentes:

1. Gammaglobulina IV (IVIg) 0,5 g/kg/día por 5 días más transfusiones plaquetarias (6-8 uds).
2. Metilprednisolona 1 g/día por 3 días más transfusiones plaquetarias.

Para pacientes con sangrado severo persistente se ha descrito utilizar gammaglobulina IV, metilprednisolona e infusión continua de plaquetas 1 unidad por hora.

No hay uniformidad en el manejo de la mujer gestante trombocitopénica pero hay algunos conceptos claros importantes en la práctica. Puede haber una marcada disparidad en el recuento materno y fetal de plaquetas y ninguna medida del estado de la madre predice el estado fetal. La esplenectomía, de ser absolutamente indispensable, deberá posponerse al segundo o tercer trimestre para evitar el aborto. Medicamentos inmunosupresores deberán ser evitados (danazol, ciclofosfamida, vincristina) con la posible excepción de azatioprina.

Mujeres gestantes con más de 50.000 plaquetas/mm³ o aquellas con 30.000-50.000 en el primer o segundo trimestre, no requieren tratamiento si están asintomáticas. En mujeres con menos de 10.000 plaquetas/mm³ o aquellas con menos de 30.000 plaquetas/mm³ y con sangrado se indica uso de esteroides o IVIg. Las transfusiones plaquetarias se indican en mujeres con menos de 10.000 plaquetas, aquellas con sangrado y las que serán llevadas a cesárea.

El 10% de los recién nacidos tienen menos de 50.000 plaquetas y el 4% menos de 10.000 plaquetas/mm³. El riesgo de hemorragia intracranial

es menor del 1% pero aún es mayor que en hijos de mujeres no trombocitopénicas. Algunos indican la cesárea en mujeres con menos de 50.000 plaquetas, pero la práctica corriente es no alterar el modo del parto porque no hay estudios que demuestren que la cesárea disminuya el riesgo de hemorragia intracraneal. Se puede demostrar trombocitopenia fetal por punción de la vena umbilical, pero el riesgo de esta es mayor que el riesgo de hemorragia intracraneal.

Se deberá hacer recuento plaquetario diario en el recién nacido y si hay trombocitopenia se debe descartar hemorragia intracraneal. Si el recuento plaquetario es menor de 30.000 plaquetas se indica IVIg y si hay sangrado severo, transfusión de plaquetas.

En el manejo de la trombocitopenia por lupus hay aún menos evidencia que en la púrpura trombocitopénica idiopática; no hay estudios doble ciego comparados que avalen un esquema de manejo específico.

Los esteroides son la piedra angular en el manejo y no hay evidencia de superioridad en el uso de dosis altas de metilprednisolona. Una reciente publicación evalúa los diferentes esquemas con los siguientes resultados⁵¹:

- Con prednisolona oral se observa una rata de respuesta inicial del 80% pero solo el 22% logran mantener el recuento plaquetario a largo plazo, 42% de quienes responden inicialmente recaen al disminuir las dosis.
- Dos esquemas de manejo son ideales para el tratamiento de situaciones urgentes por su rápida respuesta. Con gammaglobulina intravenosa se obtienen recuentos de plaquetas por encima de 50.000/mm³ en 4,6 ± 2,8 días. Con dosis altas de metilprednisolona (15 mg/kg/día) se obtienen recuentos similares entre 7,2 ± 8,8 días. Ninguno de estos regímenes mostró una respuesta sostenida.
- Con Danazol más prednisolona se logró una respuesta sostenida en el 50% de los pacientes y un importante ahorro de esteroides en todos ellos.
- Con hidroxicloroquina adicionada a la prednisolona el 64% de los pacientes lograron man-

tener recuentos plaquetarios seguros. En este grupo se incluyeron pacientes menos graves que los anteriores.

- Solo 32% de los pacientes tratados con ciclofosfamida o azatioprina tuvieron una respuesta transitoria y 86% tuvieron falla terapéutica a largo plazo. En este grupo se incluyeron pacientes más graves y refractarios a los tratamientos previos.

La mayor controversia en la literatura se presenta al definir el papel de la esplenectomía en la trombocitopenia autoinmune de los pacientes lúpicos. Las series iniciales mostraron una rata de respuesta baja, un alto índice de recaídas y una alta mortalidad por sepsis por gérmenes encapsulados⁵³⁻⁵⁴. El concepto sedimentado es intentar la esplenectomía en pacientes refractarios a esteroides y que no responden a otros agentes⁴⁹.

El riesgo de infecciones postesplenectomía se ha disminuido significativamente con la práctica establecida de aplicar vacunas: polivalente para neumococo, cuadrivalente para polisacárido de meningococo y conjugada para hemophilus influenza tipo B, por lo menos dos semanas antes de la cirugía⁴⁵.

Dos recientes series muestran buenos resultados con esplenectomía en pacientes lúpicos trombocitopénicos con y sin anticuerpos antifosfolípidos.

Galindo y colaboradores⁵⁰ publican una serie de 11 pacientes que no respondieron a prednisolona, gammaglobulina intravenosa, ciclofosfamida, vinblastina y que representan el 20% de la cohorte de 55 pacientes lúpicos con trombocitopenia y antifosfolípidos. Con la esplenectomía se logró una respuesta sostenida en 81%.

En la serie de Arnal y colaboradores⁵¹ se describen 17 pacientes esplenectomizados con una respuesta sostenida en el 65% de ellos luego de un seguimiento de 64 ± 108 meses.

Estos estudios⁵⁰⁻⁵¹ no confirman los resultados de previas investigaciones de que la PTA en pacientes lúpicos puede mantenerse con dosis bajas de esteroides; tampoco confirman que el resultado de la esplenectomía sea pobre y transitorio. No se demostró un aumento de las infecciones por gérmenes encapsulados, de la mortalidad por infección ni de las recaídas lúpicas en pacientes esplenectomizados⁵⁰.

El lupus eritematoso sistémico es refractario al manejo inmunosupresor en muchas situaciones. Hay una gran variedad de opciones experimentales indicadas para éstas difíciles situaciones. El mayor avance es el de la terapia inmunoablativa pero aún no puede recomendarse ampliamente. Otras opciones para un futuro cercano son: el rituximab, el bloqueo de las moléculas Coestimuladoras (CTLA4Ig, antiCD40 ligando), terapia anticplemento (anticuerpos monoclonales anti-C5b), terapia anticitoquinas (antiIL10), tolerización de células B. Se requieren estudios clínicos con estas opciones experimentales y definir el lugar de medicamentos como leflunomida, thalidomida, mofetil micofenolato y tacrolimus.

Referencias

- Bombardier C, Gladman D, Urowitz M.B, et al. Derivation of SLEDAI. A Disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum.* 1992; 35: 630-640.
- Gladman D, Glinzler E, Goldsmith C, et al. The Development and Initial validation of the systemic lupus international collaborating clinics/American College of Rheumatology Damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996; 39: 363-369.
- Donadio JV Jr, Hart GM, Bergstralh EJ, et al. Prognostic determinants in lupus nephritis: A long-term clinicopathologic study. *Lupus* 1995; 4: 109-115.
- Anaya JM, Uribe M, Pinto LF, et al. Nefritis Lúpica. Definición clínica, patológica y terapéutica. *Revista Colombiana de Reumatología.* 2001; 8: 61-71.
- Wallace D, Hannas Hahn B, Klippel J. Clinical and Laboratory Features of Lupus Nephritis en Dubois' *Lupus Erythematosus.* Sixth Edition. Editorial Lippincott Williams and Wilkins 2002; 1077-1091.
- Pinto LF, Senior JM. Nefropatía Lúpica. Correlación clínico patológica y respuesta a pulsos de ciclofosfamida. *Acta Médica Colombiana* 1993; 18: 157-163.
- Senior JM, Pinto LF. Nefropatía Lúpica. Correlación clínico patológica y respuesta a pulsos de ciclofosfamida. Segundo Corte. *Revista Colombiana de Reumatología.* 1994; 1: 19-27.
- Austin H, Klippel J, Bavow J, et al. Therapy of Lupus nephritis: Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986; 314: 614-619.
- Steimberg A., Steimberg S. Long Term Preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. *Arth Rheum* 1991; 34: 945-950.
- Bansal V, Beto J. Treatment of Lupus Nephritis: A Meta-Analysis of Clinical Trials. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 193-199.
- D'cruz D, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. Immunosuppressive therapy for lupus nephritis. *Clin Exp Rheum* 1997; 15: 275-278.
- Chan TM, Li F.K, Wong RWS, et al. Sequential Therapy for diffuse proliferative and membranous lupus nephritis: cyclophosphamide and prednisone. Followed azathioprine and prednisone. *Nephron* 1995; 71: 321-327.
- Chan TM, Li FU, Colin SO, et al. Efficacy of micophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med;* 1156-1162.
- Hussiau F, Vasconcelos C, D' Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis. The Euro-lupus nephritis trial, a randomized trial of low-dose versus high dose intravenous cyclophosphamide. *Arth Rheum* 2002; 46: 2121-2131.
- Boumpas DT, Austin HA, Vaughan EM, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992; 340; 744-745.
- Belmont HM, Storch M, Buyon J. et al. New York University Hospital for Joint Diseases Experience with intra venous cyclophosphamide treatment: Efficacy in steroid unresponsive lupus nephritis. *Lupus* 1995; 4: 104-108.
- Gourley MF, Austin HA III, Scott D, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Int Med* 1996; 125: 549-557.
- Eugui EM, Mirkovich A, Allisson AC. Lymphocyte selective antiproliferative and immunosuppressive activity of micophenolic acid and its morpholinoethyl ester. (RS - 61443) in rodents. *Transplant Proc* 1991; 23 (Suppl 2): 15-18.
- Li L, Lie Z, Zhou H, et al. Mycophenolate mofetil showed inhibitor effect of VCAM expression during successful treatment of diffuse proliferative lupus nephritis with vascular lesions. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 153 (abstract 881).
- Hausor JA, Rendars L, Rodeke HH, et al. Mycophenolate mofetil inhibits rat an human mesangial cell proliferation by guanosine depletion. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 58-63.
- Blaheta R, Leckel K, Witting B, et al. Inhibition of endothelial receptor expression and T-cell ligand activity by micophenolate mofetil. *Transplant Immunol* 1998; 6: 251-259.
- Badid C, Vincent M, Mc Gregor B, et al. Mycophenolate mofetil reduces myofibroblast infiltration and collagen III deposition in rat kidney. *Kidney int* 2000; 58: 51-61.
- Corna D, Morigi M, Facchinetti D, et al. Mycophenolate mofetil limits damage and prolongs life in murine lupus autoimmune disease. *Kidney int* 1997; 51: 1583-1589.
- Mc Murray RW, Elbourue KB, Lagoo et al. Mycophenolate Mofetil suppress autoimmunity and mortality in female N2B/N2W1 mouse model of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1998; 25: 2364-2370.
- Van Bruggen MC, Walgreen B, Rijketp, et al. Attenuation of murine lupus nephritis by mycophenolate mofetil. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1407-1415.
- Li L, Hu W, Zhou H, et al. Clinicopathologic Evaluation of mycophenolate mofetil therapy in twenty three cases of diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 172 (abstract 881).
- Gliklich D, Acharya A. Mycophenolate mofetil therapy in lupus nephritis: clinical observations. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 833-839.
- Garbitz M, Schorat A, Schotte H, et al. Mycophenolate mofetil therapy for systemic lupus erythematosus: An open pilot trial. *Lupus* 1999; 8: 731-736.
- Kingdon EJ, Mclean AG, Psimenow E, et al. The safety and efficacy of MMF in lupus nephritis: A Pilot study *Lupus* 2001; 10: 606-611.

30. Cross J, Jayne D. Mycophenolate mofetil in lupus nephritis (editorial). *Lupus*. 2000; 9: 647-650.
31. Adu D, Cross J, Jayne D. Treatment of systemic lupus erythematosus with mycophenolate mofetil. *Lupus*. 2001; 10: 203-208.
32. Pascualli S, Banfi C, Zucchelli A, et al. Lupus Membranous Nephropaty: long term outcome. *Clin Nephrol* 1993; 39: 175-182.
33. Appel GB, Cohen DJ, Pirani CI, et al. Long term follow-up of patients with lupus nephritis. 2 study based in the classification of the world health organization. *Am J Med* 1987; 83: 877-888.
34. Donadio JV, Hart GM, Bergsthalh EJ, et al. Prognostic determinants in lupus nephritis: a long-term clinic patologic study. *Lupus*. 1995; 4: 109-115.
35. Chan TM, Li FK, Hao WK, et al. Treatment of membranous lupus nephritis with nephrotic syndrome by sequential immunosupresion. *Lupus*. 1999; 8: 545-551.
36. Hallegua D, Wallace DJ, Metager DL, et al. Cyclosporine for lupus membranous nephritis: experience with ten patients and review of the literature. *Lupus*. 2000; 9: 241-251.
37. Zamora M, Warner M, Tuder R, et al. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival and outcome. *Medicine*. 1997; 76: 192-202.
38. Santos-Ocampo A, Mandell B, Fessler B. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Chest*. 2000; 118: 1088-1090.
39. Koh WH, Thumboo J, Boey ML. Pulmonary Hemorrhage in oriental patients with systemic lupus erythematosus lupus. 1997; 6: 713-716.
40. Murin S, Wiedemann H, Mattay R. Pulmonary manifestations of SLE. *Clin Chest Med* 1998; 19: 641-665.
41. Wiedemann H, Mattay R. Pulmonary Manifestations in the collagen vascular diseases. *Clin Chest Med* 198; 10: 677-700.
42. Erickson RW, Franklin WA, Emlen W, et al. Treatment of hemorrhagic lupus neumonitis with plasmaferesis. *Sem Arth Rheum* 1994; 24: 114-123.
43. Schwab EP, Schumacher HR, Frenlich B, et al. Pulmonary alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Sem Arth Rheum* 1999; 23: 8-15.
44. Barile LA, Jara LJ, Medina-Rodríguez F, et al. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1997; 6: 445-448 .
45. The American Society of Hematology practice guideline panel. Diagnosis and treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura: recommendations of the American Society of hematology. *Ann Int Med* 1997; 126: 319-326.
46. George J, Daidoff F. Idiopathic thrombocytopenic purpura : Lesons rom a guide. *Ann Int Med* 1997; 126: 317-318.
47. Mc Millan R. Therapy for adults with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura. *Ann Int Med* 1997; 126: 307-314.
48. Cines D, Blanchette Victor. Immune thrombocytopenic purpura. *NEJM* 2002; 346: 995-1008.
49. Quismorio F. Hematologyc and liphoid abnormalities in systemic lupus erythematosus in: Dubois' Lupus Erythematosus. Sixth Edition. Editorial Lipincott Williams and Wilkin. 2002; 793-819.
50. Galindo M, Khamashta M, Hughes G. Splenectomy for refractory thrombocytopenic in the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology* 1999; 38: 848-853.
51. Arnal Ch, Piette J, Léone J, et al. Treatment of severe immune thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus: 59 cases. *J. Rheumatol* 2002; 29: 75-83.
52. Bennett Ch, Weinberg P, Golub R, et al. The Potential treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura with antiD to prevent splenectomy a predictive cost analysis. *Sem Hematol* 2000; 37 (suppl 1): 26-30.
53. Rivero SJ, Alge H, Alarcon-Segovia D, et al. Splenectomy for hemocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Arch Int Med* 1979; 139: 773-776.
54. Hall S, McCormick JJJ, Greipp PR, et al. Splenectomy does not cure the thrombocytopenia o systemic lupus erythematosus. *Ann Int Med* 1985; 102: 325-328.
55. Lone PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: Anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythemtosus (SLE) and in non-SLE disorders. *Ann Int Med* 1990; 112: 682-688.
56. Gescuk B, Davis J. Novel therapeutic agents for systemic lupus erythematosus. *Current Op Rheum* 2002; 14: 515-521.
57. Petri M, Jones R, Brodsky R. High dose immunoabeatine cyclophosphamide dose in SLE: Complete responders and durability of response in the open label trial. *Arth Rheum* 2001. (abstract) 2007.
58. Gladstone DE, Prestrud AA, Pradhan A, et al. High-dose cyclophosphamide for severe lupus erythematosus. *Lupus* 2002; 11: 405-410.