

Tratamiento de la glomerulonefritis lúpica proliferativa difusa con ciclofosfamida por vía intravenosa. Experiencia en 11 pacientes

F. Santa Cruz, D. Cuevas, S. Barreto, M. Mayor y N. Breuer

Departamento de Nefrología. Primera Cátedra de Clínica Médica. Hospital de Clínicas. Asunción (Paraguay).

Introducción

La GNLPD es una de las principales complicaciones del LES. Hasta el presente, dicho cuadro ha sido tratado con glucocorticoides de forma aislada o en combinación con resultados discordantes¹⁻³.

El objetivo del presente trabajo es evaluar la respuesta de 11 pacientes con lupus eritematoso sistémico y glomerulonefritis lúpica proliferativa difusa al tratamiento con ciclofosfamida i.v.

Material y métodos

Se incluyeron en el estudio 11 pacientes, nueve mujeres y dos varones, con una edad promedio de 26 años, afectados de LES según los criterios de la American Rheumatism Association para el diagnóstico de dicha afección⁴.

A todos los enfermos, salvo a uno, se les practicó una punción biopsial renal (PBR) con aguja, bajo pantalla ecográfica y según la técnica habitual. El material de la biopsia renal fue estudiado con microscopía óptica, empleando diferentes coloraciones.

Los 10 casos estudiados presentaban una GNLPD. El único paciente incluido en el estudio en el que no se efectuó una PBR presentaba un síndrome nefrótico, con microhematuria, presencia de cilindros en el sedimento urinario y antecedente de un familiar cercano con LES e insuficiencia renal crónica terminal por GNLPD.

Los enfermos recibieron inicialmente tratamiento con prednisona, 1 mg/kg/día vía oral durante ocho semanas, y en todos ellos se obtuvo una remisión parcial de las manifestaciones renales. Seguidamente, la dosis de prednisona se disminuyó de forma progresiva hasta aproximadamente 30 mg/día, momento en el cual se inició la administración de ciclofosfamida i.v. Las dosis administradas fueron de 0,5 g/m² el primer mes, 0,7 g/m² el segun-

do mes y 1 g/m² el tercer mes. Seguidamente, si no habían presentado trastornos hematológicos, el tratamiento se continuó con dosis de 1 g/m² cada tres meses. Se consideró respuesta satisfactoria cuando se obtuvo un sedimento urinario normal, una función renal estable y una proteinuria inferior a 1 g/día durante un período mínimo de un año. En caso de no haberse alcanzado la normalización de estos parámetros, el tratamiento se continuó de la misma forma hasta la normalización de los tres parámetros citados.

Los enfermos se controlaron entre 4 y 50 meses tras el inicio de la ciclofosfamida i.v. Se prescribieron en total 61 pulsos de ciclofosfamida i.v., con un valor medio de 5,5 pulsos por paciente. Todos recibieron regularmente dicha medicación.

Los pacientes incluidos en el estudio tenían todos un aclaramiento de creatinina superior a 20 ml/min, no presentaron infección en las dos semanas previas al tratamiento, ni leucopenia (menos de $2 \times 10^9/l$). Tampoco recibieron fármacos citotóxicos en las ocho semanas que precedieron a la administración de la ciclofosfamida i.v.

Para la administración de la ciclofosfamida se procedió al ingreso de los enfermos durante 24 horas. En todos los casos se procedió a realizar una hiperhidratación parenteral y administración de medicación antiemética. El primer control hematológico se efectuó entre 10 y 14 días tras la administración de cada dosis de ciclofosfamida.

Resultados

En cuatro pacientes se obtuvo una respuesta satisfactoria y en la actualidad son controlados periódicamente sin recibir ciclofosfamida y ninguno de ellos ha recaído. Otros cinco pacientes presentaron también una respuesta satisfactoria, pero todavía no han cumplido el año de seguimiento.

Con respecto al sedimento de orina, el 72 % de los enfermos presentaban inicialmente microhematuria, y tras el tratamiento con ciclofosfamida únicamente se halla microhematuria en el 36 % de ellos. Asimismo, el 63 % de los pacientes tenían cilindros en el sedimento urinario al inicio del tratamiento, y tras el tratamiento con ciclofos-

Correspondencia: Francisco Santacruz.
De la Conquista, 1350.
Barrio Sajonia.
Asunción (Paraguay).

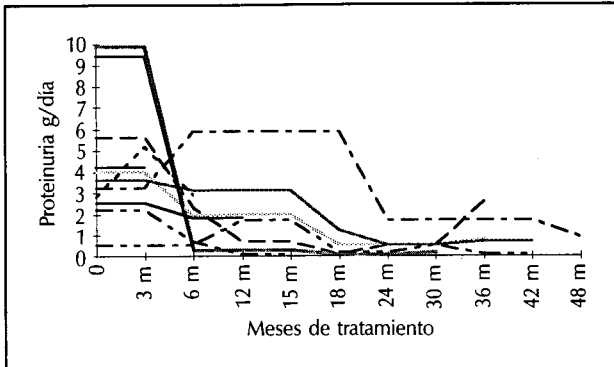


Fig. 1.—Evolución de la proteinuria a lo largo del tratamiento con ciclofosfamida i.v.

famida prosiguen con cilinduria únicamente el 18 % de ellos.

Con respecto a la proteinuria, en la figura 1 se observa que la disminución de la misma se produce lenta y sostenidamente en el transcurso de los meses. Sin embargo, dos de los pacientes presentaron un aumento de la misma durante el período de observación.

En la figura 2 se ilustra la evolución de la función renal a través de las determinaciones de la creatinina sérica. Se observa que en ocho pacientes las variaciones de la creatinina sérica fueron escasas. Antes del año de seguimiento, dos pacientes presentaron un aumento rápido de creatinina, y sólo un enfermo tuvo una disminución marcada de la misma en dicho período.

Una paciente, tras recibir cinco pulsos de ciclofosfamida, presentó rápidamente una insuficiencia renal crónica terminal, y en la biopsia renal se encontró una GNLPD con proliferación extracapilar intensa. Otra paciente se mantiene con insuficiencia renal moderada estable.

Todos los pacientes tenían la presión arterial normal (igual o inferior a 140/90 mmHg), siete de ellos con tra-

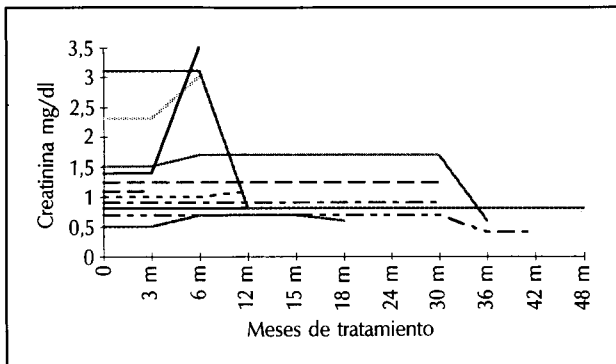


Fig. 2.—Evolución de la creatinina sérica a lo largo del tratamiento con ciclofosfamida i.v.

tamientos que incluían diuréticos, β -bloqueantes, vasodilatadores y antagonistas de la enzima convertidora de la angiotensina, y cuatro pacientes se mantuvieron normotensos sin medicación.

Los efectos secundarios más frecuentes fueron náuseas y/o vómitos en todos los pacientes, cuatro episodios infecciosos graves, cuatro enfermos con alopecia, dos herpes zoster, uno amenorrea. En ningún caso se observó cistitis hemorrágica ni aparición de neoplasias.

Discusión

Existen evidencias de la superioridad del tratamiento de la glomerulonefritis lúpica con la combinación de inmunodepresores y glucocorticoides con respecto a la administración aislada de glucocorticoides⁵.

Los inmunodepresores corrientemente utilizados en el tratamiento de la GNLPD son la azatioprina por vía oral, la ciclofosfamida por vía oral o i.v. o una combinación de azatioprina y ciclofosfamida por vía oral⁶.

En la presente serie optamos por la ciclofosfamida i.v. porque, además de su eficacia y baja toxicidad, su fácil administración permite al enfermo el cumplimiento de las pautas terapéuticas establecidas por el médico. En nuestro país, el seguimiento de los enfermos a largo plazo es generalmente difícil por razones culturales y económicas. Para lo que cabría esperar en nuestro medio, el tratamiento con ciclofosfamida i.v. por parte de los pacientes fue bueno.

La respuesta al tratamiento la evaluamos solamente estudiando el sedimento urinario, la creatinina sérica o el aclaramiento de la misma y la proteinuria. Para analizar en profundidad el efecto logrado mediante el tratamiento con ciclofosfamida sería conveniente la realización de una segunda biopsia renal en todos los pacientes, lo cual está previsto realizar en un futuro estudio.

Algunos investigadores atribuyen mucha importancia al control de la presión arterial como factor que contribuye a entretener el deterioro renal en los pacientes con glomerulonefritis lúpica⁷. Nosotros asumimos esta afirmación, y de hecho todos nuestros pacientes se mantuvieron normotensos, con o sin tratamiento medicamentoso. Ante la eventualidad de una recaída de la GNLPD en nuestros pacientes, ello plantearía un dilema terapéutico, ya que de recomenzar la ciclofosfamida i.v., los riesgos de complicaciones graves podrían aumentar.

Es de destacar como hecho importante que no hemos observado casos de cistitis hemorrágica, complicación temible de la ciclofosfamida⁸. Tampoco hemos observado la aparición de neoplasias, aunque el período de observación de los enfermos es todavía corto.

En conclusión, la ciclofosfamida i.v. es eficaz para el tratamiento de la GNLPD, los pacientes pueden cumplir bien el tratamiento y los efectos colaterales de la medicación son tolerables.

Agradecimientos

A la Dra. Elena Kasamatsu, profesora de Anatomía Patológica de la Facultad de Ciencias Médicas de Asunción, por la preparación y la interpretación de las biopsias renales incluidas en este estudio.

Bibliografía

1. Ballow JE: Lupus nephritis: natural history, prognosis and treatment. *Clinics in Immunology and Allergy*, 6:353-366, 1986.
2. Cameron JS: Systemic lupus with nephritis: a long-term study. *Quart J Med*, 48:1-24, 1979.
3. Sabbours MS y Osman LM: Comparison of chlorambucil, azathioprine or cyclophosphamide combined with corticosteroids in the treatment of lupus nephritis. *Brit J Derm*, 100:113-125, 1979.
4. Tan EM, Cohens AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF y cols.: The 1982 revised criteria for classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 25:1271-1277, 1982.
5. Felson DT y Anderson J: Evidence for the superiority of immunosuppressive drugs and prednisone over prednisone alone in lupus nephritis. *N Engl J Med*, 311:1528-1533, 1984.
6. Balow JE, Austin III HA, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TT, Klippel JH y cols.: Effect of treatment on the evolution of renal abnormalities in lupus nephritis. *N Engl J Med*, 311:491-495, 1984.
7. Steinberg AD: The treatment of lupus nephritis. *Kidney Int*, 30:769-787, 1986.
8. Austin III HA, Klippel JH, Balow JE, Le Riche NGH, Steinberg AD, Plotz PH y cols.: Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Eng*.