

ARTÍCULOS ORIGINALES

Tratamiento de la nefritis lúpica grado IV con bolos de ciclofosfamida

Treatment of lupic nephritis, grade IV with bolus of cyclophosphamide

Dr. Jorge Estrada Vidal; Dr. Norkis Pasalodos; Rafael Pila Pérez; Dr. Leonardo Ramírez Rodríguez; Dra. Leonor Gallardo Roca

Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Manuel Ascunce Domenech. Camagüey. Cuba.

RESUMEN

Se realizó un estudio con 14 pacientes portadores de nefritis lúpica proliferativa difusa que acudieron a la consulta de nefrología del Hospital Manuel Ascunce Domenech, Camagüey, Cuba, desde enero de 2000 hasta el 31 de junio de 2002. El objetivo del trabajo consistió en evaluar la efectividad clínica de la ciclofosfamida en bolos en el tratamiento de esta enfermedad, para comprobar su acción inmunosupresora y establecer los efectos adversos que pueden presentarse. Se analizaron las características clínicas fundamentales de los pacientes, las pruebas complementarias de laboratorio, así como la calcificación morfológica, el cambio de patrón y los índices de actividad y cronicidad en el momento del diagnóstico. El 57, 1 % de los pacientes presentó reacciones adversas, las más frecuentes fueron las náuseas y los vómitos.

DeCS: NEFRITIS LÚPICA/terapia; CICLOFOSFAMIDA/uso terapéutico

ABSTRACT

A study with 14 patients who attended to the nephrology consultation at Manuel Ascunce Domenech Provincial Hospital, Camagüey, Cuba, was carried out, which were carriers of diffuse proliferative lupic nephritis from January, 2000 to June, 2002, with the aim of evaluating clinical effectiveness of Cyclophosphamide in bolus for the treatment of this disease, proving immunosuppressor action of this drug and establishing the side-effects that may appear. For this, the main clinical characteristics of 14 patients, complementary tests of lab., as well as the morphologic calcification, change of pattern, activity and chronicity indexes at the moment of diagnosis and in the results, were analyzed, 57, 1 % of patients presented side-effects, the most frequent nausea and vomiting.

DeCS: LUPUS NEPHRITIS/therapy; CYCLOPHOSPHAMIDE/therapeutic use

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad de causa desconocida en la que se produce una lesión tisular y citológica por el depósito de autoanticuerpo e inmunocomplejo de carácter patógeno. Aparece en mujeres habitualmente en edad fértil (90 %), aunque también pueden afectar niños varones y ancianos. En los Estados Unidos su prevalencia en las zonas urbanas oscila entre 15 y 20 casos por cada 100 000 personas, es más frecuente en pacientes de la raza negra, pero también están predispuestas las personas de origen hispánico y asiático.¹

La enfermedad evoluciona en brotes, es incurable y provoca en ocasiones la muerte del paciente.²

Entre los numerosos órganos que son afectados se encuentran la piel, las articulaciones, las serosas, el corazón, los pulmones, el sistema nervioso central y el riñón; se manifiesta con un abigarrado cuadro multisintomático, serológico e inmunológico. La afección renal es la más grave de las complicaciones, se caracteriza por una gran variabilidad de la imagen histológica, lo que hace necesaria la clasificación de la nefritis lúpica mediante el estado biopsico y la existencia de criterios morfológicos precisos para un mejor estudio de la historia natural de la enfermedad y del tratamiento de los pacientes individualmente. Se utilizó la reconocida clasificación morfológica de la nefritis lúpica según la OMS que incluye los seis tipos.³

En el 60 y 70 % de los pacientes con LSE afectados clínicamente por la enfermedad renal, la prevalencia probable de las diferentes formas de la nefritis lúpica es como sigue: mesangial, 10 %; difusa, 50 % y membranosa, 20 %; el porcentaje restante sólo presenta lesiones mínimas. ⁴

Tradicionalmente todas sus manifestaciones conllevan a un tratamiento con corticoesteroides, por ejemplo la prednisona. En el caso de la proliferativa difusa, por su pronóstico grave, se combina con otros agentes inmunosupresores como la azatioprina, ciclofosfamida oral, ciclosporina A, micofenolato de mofetil y en los últimos años en forma de bolos o choques de ciclofosfamida endovenosa. ⁵

Antes estos pacientes sólo recibían corticoesteroides y su período de vida era de un año; sin embargo, con la terapia combinada con agentes inmunosupresores se elevó hasta diez.

El presente estudio permitió evaluar la eficacia terapéutica y los efectos secundarios de la terapia con ciclofosfamida en bolo en los pacientes diagnosticados con nefritis lúpica proliferativa difusa en nuestro hospital.

MÉTODO

La población estudiada estuvo constituida por 14 pacientes mayores de 15 años y del sexo femenino portadoras de nefritis lúpica proliferativa difusa (grado IV) según la clasificación de nefritis lúpica que brinda la OMS, ³ en el Hospital Manuel Ascunce Domenech desde enero de 2000 hasta junio de 2002. Para el diagnóstico de LES se emplearon los criterios de la Asociación Americana de Reumatología. ⁵

A todos los pacientes se les practicaron ensayos de laboratorio consistentes en hemograma, creatinina, conteo de Addis, proteinuria de 24 h, velocidad de sedimentación globular, complejos inmunes circulares, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-DNA, niveles séricos de C3 y C4 cada dos meses, así como ultrasonografía renal. Las biopsias renales se practicaron al inicio para el diagnóstico de la enfermedad y a los seis meses de aplicado el tratamiento con una aguja Truc Uf. Los especímenes fueron coloreados con hematoxilina y eosina, ácido panamino salicílico (PAS) y plata metanamina por microscopía óptica e inmunofluorescencia.

Para evaluar la evolución de los pacientes se tuvieron en cuenta los exámenes de laboratorio realizados periódicamente, así como el cambio de patrón y los valores ofrecidos por los índices de actividad y cronicidad iniciales en la biopsia y a los seis meses de tratamiento.

A todos los pacientes se le administró ciclofosfamida en bolos a razón de 0,8–1,4 g de superficie corporal mensualmente durante doce meses y prednisona a razón de 1 mg/kg diario las primeras ocho semanas para reducir la dosis entre 0,50–0,25 mg/kg diaria como dosis de mantenimiento.

Para evaluar las reacciones adversas se les practicó a los pacientes independientemente de los chequeos bimensuales, cituria y hemograma con diferencial 24 h después de aplicar el bolo de ciclofosfamida, se tomó en cuenta el interrogatorio directo con el paciente, así como la recogida de parámetros clínicos que permitieron el esclarecimiento de los resultados.

Para el procesamiento y codificación de los datos se emplearon el test de los rasgos y signos pareados de Wilcoxon, el test de los signos, así como la prueba T de Student. También se analizó la media y la desviación estándar.

RESULTADOS

Todos los pacientes que conformaron nuestro estudio pertenecían al sexo femenino, ocho pacientes (57, 1 %) se encontraban entre 21 y 30 años; cuatro (28, 6 %) entre 31 y 40 años, mientras que el resto (14, 3 %) se presentaron entre 15 y 20 años. En cuanto al color de la piel nueve eran blancas (64, 3 %); tres mestizas (21, 4 %) y dos negras (14, 3 %).

Con respecto a la posible influencia de determinados factores en el desencadenamiento de LES, predominaron los hormonales ya que eran mujeres en el 100 %, seguidos de la fotosensibilidad en el 57, 1 %, mientras que seis de ellos (42, 8 %) empleaban anticonceptivos orales (Tabla 1).

Tabla 1. Posible influencia de determinados factores en el desencadenamiento de esta enfermedad

Factores externos	Si	No
	57,1	
Ej. Fotosensibilidad		
Hormonales	100	
Genéticos	-----	-----
Medicamentos inductores	-----	-----
Ej. Hidrazalina, procainamida clorpromazina, quinidina		
Anticonceptivos orales	42,8	

Fuente: Expedientes clínicos

La nefritis lúpica se clasificó según el nivel de afectación y complejidad del estudio biopsico que permitió un mejor pronóstico, evolución y tratamiento de esta enfermedad. La OMS estableció dicha clasificación la cual incluye seis tipos.³

1. Normal
2. Mesangial
3. Focal segmentaria proliferativa
4. Proliferativa difusa
5. Membranosa
6. Esclerosis glomerular avanzada

A la vez se encuentra dividida cada tipo en diferentes categorías lo que facilita y hace más específico su estudio. La nefritis lúpica proliferativa difusa constituye la forma más severa, se divide en cuatro categorías:

- A. Sin lesiones necróticas segmentarias, activas.
- B. Con lesiones necróticas segmentarias, activas.
- C. Con lesiones necróticas segmentarias, activas y lesiones crónicas de esclerosis.
- D. Con lesiones inactivas de esclerosis.

La distribución de nuestros pacientes según la clasificación de la OMS se comportó de la siguiente forma:

Seis pacientes presentaron nefritis lúpica proliferativa difusa sin lesiones necróticas segmentarias activas (42, 8 %); otros seis enfermos estuvieron aquejados con lesiones necróticas segmentarias activas (42, 8 %) y dos con nefritis lúpica con lesiones necróticas segmentarias activas y lesiones crónicas de esclerosis (14,3 %) (Tabla 2).

Tabla No. 2. Clasificación morfológica del grupo de pacientes en la primera biopsia

Clasificación según la OMS	Frecuencia (%)
4 A	6 (42,8)
4 B	6 (42,8)
4 C	2 (14,3)

Al momento de la primera biopsia 12 (85, 7 %) de los 14 pacientes mostraron proteinuria nefrótica. Además, se presentaron hematuria e hipertensión en 12 (85, 7 %). Al analizar los resultados alcanzados a los seis meses de tratamiento se encontró que de los 12 pacientes que presentaban proteinuria nefrótica ocho la disminuyeron pasando a no nefrótica mientras que cuatro pacientes la mantuvieron (57, 1 y 28, 6 %, respectivamente) y los dos que presentaron proteinuria no nefrótica la eliminaron; sin embargo, la hipertensión arterial y hematuria se mantuvieron en los 12 pacientes en que se manifestó primeramente (Tabla 3).

Tabla 3. Características clínicas fundamentales de los 14 pacientes en la primera biopsia y en los resultados

Características clínicas	Primera biopsia	Resultados (%)
Proteinuria nefrótica	12 (85,7)	4 (28,6)
> 30 g 24 h		8 (57,1)
Proteinuria no nefrótica	2 (14,3)	0
Hematuria	12 (85,7)	12 (85,7)
Hipertensión arterial	12 (85,7)	12 (85,7)

Fuente: Expedientes clínicos

El tratamiento basado en bolos de ciclofosfamida logró un aumento del complemento sérico; sin embargo, la creatinina sérica aumentó al momento de los resultados (Tabla 4).

Tabla 4. Pruebas complementarias de laboratorio

	Antes del tratamiento	Después de 6 meses de tratamiento
Creatinina sérica promedio	1,3 mg/dl	1,8
Nivel sérico promedio de C3	35	80
Nivel sérico promedio de C4	5	13

Fuente: Expedientes clínicos

La clasificación morfológica individual, índices de actividad y cronicidad de los 14 pacientes al momento de la primera biopsia y de los resultados de la segunda, mostraron dos pacientes (4 y 10) con cambios de patrón: la nefritis lúpica proliferativa difusa (grado IV) se convirtió en membranosa (grado V) la cual constituye una forma menos severa y de mejor pronóstico, que no requiere tratamiento con inmunopresores, estos pacientes fueron los que más disminuyeron los valores de sus índices de actividad. Tres pacientes mantuvieron la nefritis lúpica proliferativa difusa, pero evolucionaron a una categoría menos severa (paciente 2, 9 y 14); nueve se mantuvieron inalterados dentro de su clasificación original (pacientes 1, 3, 5, 6-8, 11-13) y ninguno mostró agravamiento de la enfermedad (Tabla 5).

Tabla 5. Clasificación morfológica individual. Índices de actividad y cronicidad después de las biopsias

Clasificación	Índice de actividad				Índice de cronicidad	
	1ra biopsia	2da biopsia	1ra biopsia	2da biopsia	1ra biopsia	2da biopsia
Ptes. 1	4A	4A	10	5	1	0
2	4B	4A	9	5	3	2
3	4B	4B	8	6	2	2
4	4A	5	11	0	2	1
5	4C	4C	10	8	4	4
6	4A	4A	7	5	3	3
7	4B	4B	15	12	4	3
8	4B	4B	7	6	4	3
9	4B	4A	10	7	2	2
10	4A	5	16	0	1	0
11	4C	4C	12	8	3	2
12	4A	4A	6	5	1	0
13	4A	4A	7	4	0	0
14	4B	4A	8	4	2	0

Fuente: Expedientes clínicos

Para comprobar la eficacia del tratamiento se aplicó a los datos obtenidos el test de los rasgos y signos pareados de Wilcoxon, existieron cambios significativos en los parámetros analizados con una probabilidad de error $p = 0,001$ para el índice de actividad, y $p = 0,0077$ para el índice de cronicidad.

También se realizó el test de los signos, se obtuvieron resultados análogos a los anteriores con una probabilidad de error $p = 0,0001$ y $p = 0,0039$, respectivamente.

También se analizaron la media y la desviación estándar de los datos obtenidos. La media del índice de actividad disminuyó 4,28 unidades y la desviación con respecto a la media se mantuvo estable. Se aplicó además la prueba T de Student con un intervalo de confianza del 95 %, la disminución del índice de actividad fue significativa.

Se utilizaron el test de los rasgos y signos pareados de Wilcoxon, y el test de los signos debido a la pequeña dimensión de la muestra y por ser pruebas no paramétricas, los cuales no requieren de que los datos se ajusten a una distribución normal.

Las reacciones adversas aparecidas en este estudio fueron sólo de dos tipos, náuseas y vómitos, en seis pacientes (42, 8 %) e hipertensión arterial en dos (14, 3 %). De un total de 84 bolos administrados la proporción de reacciones adversas fue de 0, 002 %, no hubo significación entre el total de bolos administrados y las reacciones adversas.

DISCUSIÓN

Todos los enfermos de esta investigación pertenecieron al sexo femenino ya que el LES afecta a las mujeres en el 90 % de los enfermos en una proporción de 9:1, este predominio se debe al papel de los estrógenos sobre la inmunidad humoral y celular y al empeoramiento del LES durante el embarazo, aunque se desconoce todavía con exactitud la influencia y el papel jugado por los estrógenos en esta enfermedad.⁶

El mayor número de enfermos se presentó entre los 21 y 40 años, coincidió con lo publicado por otros autores sobre la mayor aparición de esta enfermedad autoinmune entre la segunda y la cuarta décadas de vida, es decir, en el período de actividad reproductiva debido a la influencia de las hormonas sexuales femeninas en la evolución de esta enfermedad, aunque se puede presentar en niños y ancianos, así como en el sexo masculino.^{1,3}

La piel blanca fue la de mayor frecuencia en nuestra serie lo cual se puede explicar por las características étnicas de nuestra provincia; sin embargo, algunos autores como Massardo et al.⁷ han reportado que el LES es más común en la población hispana que en la blanca de los Estados Unidos. Austin y Balow⁸ y Benra² señalan que los pacientes de raza negra se presentan con mayor frecuencia y peor pronóstico y evolución de la enfermedad que los de raza blanca en Estados Unidos. Diferentes autores^{1,9} reportan una posible influencia de esos factores en la etiopatogenia de esta enfermedad; se comprobó que en el desencadenamiento de esta afección en nuestros pacientes incidió el factor hormonal directamente debido a que todos pertenecían al sexo femenino, además la ingestión de anticonceptivos orales en seis pacientes y la fotosensibilidad en ocho. Ninguno de ellos ingería medicamentos considerados como inductores del LES ni tenía antecedentes familiares de LES.

La nefritis lúpica proliferativa difusa constituye su forma más severa, se divide en cuatro categorías: A, B, C y D. En la primera biopsia el 42, 8 % de los enfermos pertenecía a los grupos A y B, similar a los trabajos de Rush Parry¹⁰ y Valeri;¹¹ pero estos autores realizaron sus investigaciones en 20 pacientes.

De los 14 pacientes al momento de la primera biopsia, 12 presentaron proteinuria nefrótica y el resto mostró proteinuria, aunque menor de 3 g diarios; igualmente hipertensión y hematuria en el 85, 7 % después de seis meses de tratamiento. De los 12 pacientes que presentaron proteinuria nefrótica, ocho la disminuyeron y pasó a no nefrótica, mientras que cuatro la mantuvieron y los otros dos que presentaban proteinuria no nefrótica la eliminaron; sin embargo, se mantuvieron la hipertensión arterial y la hematuria, estos resultados fueron similares a los reportados por Austin y Balow.⁸

Tomlin¹² señala que el tratamiento con bolos de ciclofosfamida logra un aumento considerable del complemento sérico reportado en esta enfermedad, lo que fue demostrado en este trabajo. Esta surge debido al consumo de complejos inmunes que son los responsables del origen de esta enfermedad.

Aunque los complejos inmunes se correlacionan con la afectación renal, esta no es completa, es preferible asociar el daño renal con la disminución de los niveles de C/23/1, por lo que el aumento de C3 conlleva a su vez a una mejoría en la estabilización de las funciones renales.

La transformación de un tipo histológico en otro dentro de la nefritis lúpica es un fenómeno conocido, puede ocurrir en ambas direcciones, hacia un tipo más grave de una forma espontánea y hacia otro más leve, en relación con la terapéutica aplicada,^{10, 12} lo que permite concluir que los distintos tipos histológicos no constituyen entidades propias, distintas y diferentes, sino distintos puntos o momentos evolutivos de una misma enfermedad de la nefritis lúpica.¹³

La frecuencia con que ocurren estas transformaciones ha sido descrita en un 15–20 % de los pacientes, pero no pueden darse cifras precisas ya que la escasez de biopsias seriadas impide mostrar con exactitud la frecuencia de las transformaciones espontáneas.⁴

Se han descrito transformaciones hacia una lesión más severa desde una nefritis lúpica mesangial hacia una proliferativa focal o difusa en el 15 % de los enfermos; desde una proliferativa focal a una proliferativa difusa entre el 5–10 % en algunas series,¹⁰ y el 18 % en otras,⁴ y desde una membranosa hacia una proliferativa focal o difusa, menos frecuente, en el 7 % de los pacientes. En sentido contrario, desde una lesión más severa hacia otra más leve: el paso de una nefritis lúpica proliferativa difusa hacia una membranosa en el 2 % de los enfermos, hacia una nefritis lúpica mesangial de los DD (depósitos densos), así como la desaparición de los cambios histológicos en la microscopía óptica en alguna nefritis lúpica mesangial, siempre bajo la influencia de medidas terapéuticas.^{14, 15}

En nuestros pacientes disminuyeron los índices de actividad al momento de realizar la segunda biopsia, o sea a los seis meses del tratamiento, y ninguna mostró un

incremento de los índices de cronicidad, se mantuvieron iguales o manifestaron una ligera disminución no significativa atribuida a la dimensión de la biopsia renal. Los valores altos de índices de cronicidad sugieren un agravamiento de la enfermedad con dirección a una glomeruloesclerosis, atrofia tubular y fibrosis intersticial, y en nuestro estudio ningún paciente mostró elevados índices de cronicidad, lo que indica que todos respondieron de una forma u otra a la terapia y que ninguna mostró resistencia a la ciclofosfamida.

En esta investigación no aparecieron enfermedades infecciosas asociadas por bacterias patógenas o microorgánicas oportunistas, tumores vesicales, dermatológicos, alopecia o anemia, posibles reacciones adversas que pueden aparecer con el uso crónico de agentes inmunosupresores; estas reacciones adversas son frecuentes con el uso de la ciclofosfamida oral,¹⁶ así como también se han detectado cistitis hemorrágica y atrofia gonadal. Con respecto a nuestros resultados podemos afirmar que la ciclofosfamida en bolos aplicados mensualmente es eficaz en la nefritis lúpica, disminuye sustancialmente los riesgos potenciales a que está sometido el paciente con el uso de agentes inmunosupresores y es muy bien tolerada, corroborando así lo referido por otros autores^{13, 16, 17} relacionado con la eficacia de esta droga sobre la azatrioprina y la ciclofosfamida oral. Sólo se constataron dos tipos de reacciones adversas, náuseas y vómitos en seis pacientes e hipertensión arterial en dos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schur PH. Lupus Eritematoso sistémico. En: Beawet S, Plum F, editors. Principios de medicina interna. 2 ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2000. p 1703-13.
2. Bevra H. Lupus eritematoso sistémico. En: Braunwall E, Fancia A, Kospen P, Hausen S, Congo D. Principios de medicina interna. 5 ed. Madrid: Ed Graw-Hill Interamericana; 2001. p. 2247-52.
3. Hahw BH-Actitudies to DNA-N. Engl J Med 1998;338:1359-68.
4. Appel G, Cohen D, Pinari C, Heltzer J, Estes D. Long term follow up of patients with lupus nephritis: a study based on the classification on the world Health Organization. Am J Med 1987; 83:877-82.
5. CowChok S. Treatment of antiphos pholipid syndrome in pregnancy. Lupus 1998;7(Suppl 2):594-604.
6. Eisemberg R. Mechanisms of systemic autoimmunity in murine models of SLE. Inmunol Res 1998;17:41-7.

7. Massandol Martínez M, Jacobellis, Villarruel L, Rosemberg H, Rivero S. Survival of Chilean patients with SLE. *Semin Arthritis Rheum* 1994;24:1-4.
8. Austin H, Balow J. Natural history and treatment of lupus nephritis. *Semin Nephrol* 1999;19:1321-9.
9. Ko Kuina E. Patogenia del lupus eritematoso sistémico. *Rev Cubana de Reumatol* 2001;1(3):58-64.
10. Rush Perry J. Correlation of renal histology without come in children with lupus nephritis. *Kidney International* 1986;29:1066-71.
11. Valeria A, Krishwar JR, Estes D, D'Agate V, Kol P, Tpernis W, et al. Intravenous pulse of Cyclophosphamide treatment of severe lupus nephritis: a prospective five-year study. *Clin Nephrol* 1994;42:71-8.
12. Tumlin J. Lupus nephritis: a novel immunosuppressive modalities and future directions. *Semin Nephrol* 1999;19:67-72.
13. Illei G, Klippel J. Novel approaches in the treatment of lupus nephritis. *Lupus* 1998;7:644-8.
14. D'Sanz Guajardo J , Botella J. Nefropatía lúpica. *Rev Port Nefrol Hipert* 1995;9:103-40.
15. Figueredo C, D'Avila D, Reichel C, Sartina P, Santos C, Lerner L, et al. Nefropatía lúpica: correlacao clínico patológica. *Rev Med Bras* 1999;1:14-152.
16. Diasio R, Lobuglio F. Inmunomoduladores: fármacos inmusupresores e inmunoestimulantes. En: Goodman y Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 9 ed. Vol II. México: Ed McGraw-Hill Interamericana; 1998. p. 1371-87.
17. Herman M, Voll R, Kalden J. Etiopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Immunol Today* 2000;21:424-6.

Recibido: 10 de abril de 2003

Aceptado: 16 de julio de 2003

Dr. Jorge Estrada Vidal. Especialista de II Grado en Nefrología. Profesor Asistente del ISCM. Camagüey. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Manuel Ascunce Domenech. Camagüey. Cuba.

