

1122787
25.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO LA RAZA
UNIDAD DE POSTGRADO

ESTUDIO COMPARATIVO DE PULSOS DE METILPREDNI-
SOLONA VS CICLOFOSFAMIDA EN NEFRITIS LUPICA
SEVERA :

DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO
MEDICO LA RAZA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A :
DR. LUCIO VENTURA RIOS

ASESOR DE TESIS:

DR. JUAN MANUEL MIRANDA LIMON



IMSS

MEXICO, D. F.

1994

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

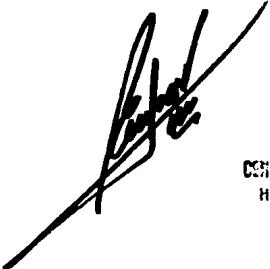


UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A large, stylized handwritten signature in black ink, slanted downwards from left to right. The signature is highly cursive and difficult to decipher.

CENTRO MEDICO LA RAZA
HOSPITAL GENERAL

Junta de Encefalon
& Investigacion

PORQUE DE EL DIANA TODA SARDERIA: A DIOS

CON PROFUNDO AGRADECIMIENTO
A QUIENES ME HAN APOYADO
INDICIONALMENTE:
A MI MADRE Y A MI TIA ROSARIO.

POR SU COMPRENSION, AMOR
Y CONSEJOS: A MIS ABUELOS
SILVANA Y VICENTE.

POR MOTIVARME A LA
SUPERACION:
A MIS HERMANOS

FOR SU PACIENCIA, DEDICACION
Y ENSEÑANZA AL ESTUDIO:
A MIS MAESTROS.

A QUIENES HAN COMPARTIDO CONMIGO
LA ALEGRÍA DE VIVIR Y ME HAN HECHO
CRECER COMO PERSONA:
MIS AMIGOS.

MI AGRADECIMIENTO INFINITO
A QUIENES HAN SIDO CAPACES
DE BRINDARME SU COLABORA-
CIÓN A LO LARGO DE MI —
PROFESIÓN.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: DR JUAN MANUEL MIRANDA LIMON

JEFE DEL SERVICIO DE REUMATOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO LA RAZA



INVESTIGADOR-ASOCIADO: DR LUCIO VENTURA RIOS

MEDICO RESIDENTE DEL III AÑO MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO LA RAZA

TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA:

DR LEONEL VILLA CABALLERO



JEFE DE ENSEÑANZA: DR EMILIO ESCOBAR PÍCASO

HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO LA RAZA

INDICE

ANTECEDENTES.....	1
DELIMITACION DEL PROBLEMA.....	3
OBJETIVOS.....	4
HIPOTESIS.....	5
MATERIAL Y METODO.....	6
RESULTADOS.....	9
DISCUSION.....	19
BIBLIOGRAFIA.....	23

ANTIDROGAS

A pesar del avance en el conocimiento sobre los eventos fisiopatológicos de la nefritis lúpica, el régimen terapéutico óptimo aún no ha sido establecido (1,2) principalmente para las formas más severas (glomerulonefritis proliferativa difusa y focal) (3,4) permaneciendo como una de las manifestaciones del Lupus Eritematoso Sistémico con una alta mortalidad (5,6,7). Desde hace más de 30 años se ha observado que la terapia con altas dosis de prednisona proporciona un control aceptable de la enfermedad extrarenal en la mayoría de los pacientes, sin embargo en la nefritis no protege de la progresión a la insuficiencia renal crónica y además por las altas dosis requeridas es asociada frecuentemente a diversas complicaciones (8). A principios de los años 70 se publicaron diversos estudios designados para examinar la efectividad de combinaciones de esteroide con inmunosupresores como prednisona-azatioprina (9,10) y prednisona-ciclofosfamida (11,12) demostrando con ambas mejoría de la función renal y la sobrevida al ser comparada con altas dosis de prednisona sola y aún más permitían una reducción en las dosis requeridas de prednisona. Estudios posteriores corroboraron la superioridad de las drogas inmunosupresoras sobre la prednisona sola (13,14).

A principios de los años 80 varios investigadores demostraron que a pesar de mejoría en la función renal y la sobrevida observadas con azatioprina y ciclofosfamida no había diferencia significativa en un plazo de 5 años con la respuesta a la prednisona sola (15,16, 17). En la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas se establecieron diversas modalidades como prednisona-ciclofosfamida-azatioprina (dosis menor a 1 mg/kg/día) y prednisona a dosis bajas con ciclofosfamida intravenosa en forma intermitente en pulsos de 0.5 a 1 gr/m cada 3 meses teniendo resultados favorables sobre todo con la segunda combinación (18,19). En 1986, Austin y colaboradores en una gran población compararon la respuesta a varios tratamientos como prednisona sola, azatioprina, ciclofosfamida vía oral, azatioprina-ciclofosfamida y ciclofosfamida IV con prednisona 10 a 25 mg/día evidenciando una diferencia significativa en la sobrevida a 5 años sólo al comparar ciclofosfamida IV vs prednisona sola (17). Similares resultados han sido publicados más recientemente (26,27) favoreciendo el uso de la combinación de pulsos de ciclofosfamida más prednisona, sin embargo dicha combi-

nación no está exenta de complicaciones (17,20,26) siendo las más frecuentes las infecciones, anenorrea, neoplasias, cistitis hemorrágica y reacciones alérgicas entre otras, además de lo complejo de su administración y el desconocimiento de la duración del tratamiento representan una limitante (24).

Por otra parte varios estudios no controlados apoyan ampliamente el uso de pulsos de metilprednisolona a dosis de 0.5 a 1 gr/m² en intervalos mensuales asociadas a prednisona a dosis bajas diaria con respuesta favorable reduciendo la incidencia de efectos adversos (21,22). Un solo estudio controlado está reportado en la literatura mostrando buenos resultados de dichos pulsos administrados durante 1 año con una mejoría significativa de la función renal en un lapso de por lo menos 3 años, sin embargo la duración de los pulsos tampoco ha sido establecida (23).

Recientemente se publicó un estudio comparativo de pulsos de metilprednisolona y ciclofosfamida, ambas asociadas a dosis de prednisona bajas, favoreciendo a la ciclofosfamida, no obstante el seguimiento fué sólo de 6 meses (24). De estas observaciones surge la necesidad de demostrar cual de los 2 regímenes terapéuticos es más efectivo y seguro y por otra parte determinar cuál es el tiempo óptimo para su administración, requiriendo períodos largos de observación ya que ambos conllevan riesgos (25).

DELIMITACION DEL PROBLEMA

¿ Existe alguna diferencia significativa en la efectividad para controlar la actividad de la nefritis lúpica entre la administración de pulsos de metilprednisolona y ciclofosfamida mensuales durante 6 meses y posteriormente cada 3 meses durante al menos 2 años ?

OBJETIVOS

- 1.-Comparar la eficacia clínica de pulsos de metilprednisolona y ciclofosfamida en pacientes con nefritis lúpica.
- 2.-Determinar la incidencia de reacciones adversas de ambos pulsos de metilprednisolona y ciclofosfamida.

HIPOTESIS

H_0 No existe diferencia significativa en la efectividad para controlar la actividad de nefritis lúpica entre la administración de pulsos de metilprednisolona y pulsos de ciclofosfamida mensuales durante 6 meses y posteriormente cada 3 meses durante al menos 2 años.

H_1 Existe diferencia significativa en la efectividad para controlar la actividad de nefritis lúpica entre la administración de pulsos de metilprednisolona y pulsos de ciclofosfamida mensuales durante 6 meses y posteriormente cada 3 meses durante al menos 2 años.

H_0 No existe diferencia significativa en la incidencia de reacciones adversas entre la administración de pulsos de metilprednisolona y de ciclofosfamida en pacientes con nefritis lúpica

H_1 Existe diferencia significativa en la incidencia de reacciones adversas entre la administración de pulsos de metilprednisolona y de ciclofosfamida en pacientes con nefritis lúpica.

MATERIAL Y METODO

SELECCION DE PACIENTES:

Los pacientes incluidos en el presente estudio fueron ingresados al servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza; todos cubrieron los siguientes criterios:

- 1) Diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico de acuerdo a los criterios de la ACR (4).
- 2) Evidencia por biopsia renal de glomerulonefritis proliferativa focal o difusa (tipo III y IV) según la OMS (7).
- 3) Criterios clínicos de glomerulonefritis activa definida como sedimento urinario nefrítico (más de 5 leucocitos o eritrocitos por campo, o cilindros granulosos), proteinuria mayor de 0.5 gr en 24 hrs y disminución en la función renal evidente mediante baja o retención de azoados.
- 4) Mayores de 18 años de edad independientemente del sexo.

Se realizó biopsia renal, mediante punción percutánea. La clasificación histopatológica fué de acuerdo a los criterios de la OMS: clase I, glomerulonefritis (GN) de cambios mínimos; clase II, GN mesangial; clase III, GN proliferativa focal; clase IV, GN proliferativa difusa; clase V, GN membranosa; y clase VI, GN esclerosante avanzada. Para el análisis histológico, los métodos de fijación y tinción incluyeron hematoxilina-eosina, tricrómico de Masson, hematoxilina fosfotúngstica, PAS y retículo de Jones. El grado de las lesiones fueron evaluadas en una escala de 0 a 3 que correspondieron respectivamente a ausente, ligero moderado y severo, de cada uno de los datos histológicos que se identificaron (29,30). Se determinó el índice de Actividad el cual se definió como la suma de los siguientes hallazgos, los cuales representan nefritis lúpica activa: proliferación glomerular, infiltrado leucocitario, cariorrexis/necrosis fibrinoide (multiplicado X 2), medias lunas celulares (multiplicado por 2), depósitos hialinos e infiltrado intersticial. La suma máxima de este índice es de 24 puntos. Así mismo se determinó el índice de Cronicidad que consistió en la suma de los siguientes datos que representan nefritis crónica irreversible: esclerosis glomerular, medias lunas fibrosas, fibrosis intersticial y atrofia tubular con suma máxima de 12 puntos.

Los criterios de no inclusión fueron : embarazo, depuración de creatinina menor a 20 ml/min., infección dentro de las 2 semanas previas al inicio del estudio, cuenta leucocitaria menor de 2000/mm³ .

Los criterios de exclusión fueron: embarazo, suspensión voluntaria y manifestaciones tóxicas por las drogas probadas. Los pacientes que presentaron actividad persistente de la nefritis que se consideró como una proteinuria mayor de 3.5 gr/día y/o disminución en la depuración de creatinina en más del 25% de la basal tuvieron modificación en su manejo ya requirieron pulsos adicionales. Aquellos que presentaron alguna complicación como en el caso de cistitis hemorrágica o amenorrea secundaria a la administración de CFM fueron incluidos en el grupo MPD.

TERAPIA:

Al azar se formaron 2 grupos: a uno se le administró metilprednisolona (MPD) IV a dosis de 0.5 a 1 gr/m² de superficie corporal, diluida en 250 ml de solución glucosada al 5% durante 30 minutos, inicialmente en 3 dosis durante 3 días consecutivos, seguidas de una dosis mensual durante 6 meses y posteriormente cada 3 meses durante al menos 2 años, al otro grupo se le administró ciclofosfamida (CFM) a dosis de 0.5 a 1 gr/m² de superficie corporal, IV durante 60 minutos, dosis única, administrada a intervalos similares a la MPD; posterior a la CFM se administró solución salina al 0.45%, 2 litros/m² durante 24 hrs. vigilando volumen y frecuencia urinaria. Todos los pacientes recibieron prednisona a dosis de 0.5 mg/kg/día durante 3 meses, posteriormente se redujo en forma gradual hasta 10 mg/día.

Los pacientes que presentaron hipertensión arterial sistémica recibieron antihipertensivos del tipo vcalcioantagonista (nifedipina), inhibidores de la ECA (captopril, enalapril) y betabloqueadores (propranolol, metoprolol).

El seguimiento se realizó mediante evaluación clínica y paraclinica a intervalos similares en los que fueron administrados los pulsos. Los exámenes de laboratorio incluidos fueron :Biometría hemática completa, creatinina y complemento sérico, examen general de orina depuración de creatinina y cuantificación de albúmina en orina de 24 hrs, cuyos resultados fueron concentrados en una tabla elaborada específicamente para el estudio.

METODO ESTADISTICO:

Los cambios en la creatinina sérica del nivel basal, a los 6 meses, 12 meses y más reciente así como la diferencia promedio entre los 2 grupos para albuminuria y depuración de creatinina fueron comparados por t de student de 2 colas, considerándola significativa con p menor a 0.05.

RESULTADOS

Se estudiaron 30 pacientes; todos fueron del sexo femenino, con una edad promedio de 23 años en el grupo CFM y 27 años en el grupo MPD; el seguimiento promedio desde el inicio de la administración de los pulsos hasta el momento ha sido de 30 ± 2.5 meses. Del total, 11 - pacientes (36%) terminaron el tratamiento planeado; 15 (50% continúan en tratamiento; 2 - (6.6%) suspendieron el tratamiento por embarazo, en el grupo de MPD y 2 (6.6% desarrollaron cistitis hemorrágica con CFM, siendo incluidas en el grupo MPD. Cada grupo estuvo formado por 13 pacientes.

Todas las biopsias evidenciaron Nefritis tipo IV.

Los valores promedio de las 26 pacientes para creatinina, depuración de creatinina y - albuminuria se muestran en la tabla 1. Al comparar en el grupo MPD, las diferencias en los valores de creatinina basales con cada intervalo, sólo hubo diferencia significativa con la más reciente determinación ($p < 0.001$); los valores de depuración de creatinina mejoraron significativamente a los 6, 12 meses y determinación más reciente en relación al inicial ($p < 0.001$ para cada una). En el caso de la albuminuria, la diferencia fue significativa a los 6 meses y al momento actual, pero no a los 12 meses ($p < 0.001$, $p < 0.001$ y $p > 0.05$ respectivamente). (Gráficas 1, 2 y 3)

En el grupo CFM, las diferencias entre la basal y las determinaciones en cada intervalo fueron significativas a los 6 meses y al momento actual, no así a los 12 meses ($p < 0.001$, $p < 0.001$ y $p > 0.05$ respectivamente). Para la depuración de creatinina las diferencias fueron significativas a los 6, 12 meses y al momento actual ($p < 0.001$ para cada una), así mismo para la albuminuria fueron significativas las diferencias en cada intervalo ($p < 0.001$).

Al comparar los valores de las 3 variables entre los 2 grupos, sólo hubo diferencia significativa entre los niveles iniciales de creatinina y al momento actual, pero no para la depuración de creatinina y albuminuria ($p < 0.001$, $p > 0.05$, $p > 0.05$ respectivamente). (Gráficas 4, 5 y 6).

Los valores de los componentes del complemento sérico no tuvieron diferencia significativa (Tabla 2); en el grupo MPD los valores al inicio y al momento actual para C3 y C4 fueron 71.8 y 62.7 y 18 y 17.8 respectivamente. En el grupo CFM tampoco hubo diferencia significativa: C3 al inicio de 70.3 y al momento actual de 67 y para C4, 17.5 y 22.5 respectivamente. No hubo diferencias entre grupos.

En relación al examen general de orina, los valores de leucocitos en el grupo MFD disminuyeron de 13-14/campo a 7-8/campo, los eritrocitos de 8-9/campo a 5-6/campo y la albuminuria de 1.95 a 1.04 al momento actual. En el grupo CFM los leucocitos disminuyeron de 6-7 a 2-3/campo, los eritrocitos de 11-12/campo a 2-3/campo y la albúmina de 0.72 a 0.31. Hubo diferencias significativas en la leucocituria y albuminuria entre ambos grupos en los valores más recientes. Tabla 3.

En relación a las complicaciones, las más frecuentes fueron las infecciones, en el grupo MFD 6 pacientes (46%) tuvieron IVU, mientras que en el grupo CFM 11 pacientes la presentaron (84%), así mismo 5 del mismo grupo tuvieron exudado faríngeo positivo (33%) mientras que en el grupo MFD sólo 1 paciente (7.6%) presentó positividad. Se observó leucopenia en el 40% de los pacientes en el grupo CFM, y 13% en el grupo MFD.

Los gérmenes más frecuentes aislados fueron: *E. coli*, *Proteus mirabilli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis* en IVU; en exudado faríngeo: *Staphylococcus aureus*.

En el grupo MFD hubo 1 caso de Herpes zoster, 2 pacientes suspendieron el tratamiento por embarazo. En el grupo CFM 2 pacientes presentaron amenorrea y 2 cistitis hemorrágica.

Se observó que 10 de 13 pacientes en el grupo MFD (76%) desarrollaron Hipertensión arterial sistémica, mientras que en el grupo CFM sólo 6 de 13 (46%) la desarrollaron.

tabla 1.-VALORES PROMEDIO DE CREATININA SERICA, DEPURACION DE CREATININA Y ALBUMINURIA EN 24 HRS EN PACIENTES CON PULSOS DE MPD Y CFM.

GRUPO	VARIABLE	INICIO	6 MESES	12 MESES	MAS RECIENTE
MPD	Creatinina	1.33±0.34	1.21±0.38	1.36±0.13	1.24±0.46
CFM	Creatinina	1.08±0.18	0.98±0.05	0.87±0.03	0.85±0.03
MPD	Dep. Cr.	45.98±17	59.5±26.26	93.8±47.22	72.38±32.93
CFM	Dep. Cr.	77.61±33.66	90.46±36.26	101±47.02	94.23±30.9
MPD	Albuminuria	2.83±6.27	1.85±0.92	1.57±0.75	0.67±0.53
CFM	Albuminuria	2.47±3.4	1.51±2.83	0.88±0.22	0.72±0.58 *

* $p < 0.001$

tabla 2 ;NIVELES SERICOS DE COMPLEMENTO

GRUPO	C3		C4	
	INICIAL	MAS RECIENTE	INICIAL	MAS RECIENTE
MPD	71.8	62.7 *	18	17.8 *
CFM	70.3	67 *	17.5	22.5 *

* p NS

TABLA 3: CARACTERÍSTICAS DEL MED EN LEUCOCITOS, ERITROCITOS Y ALBUMINA.

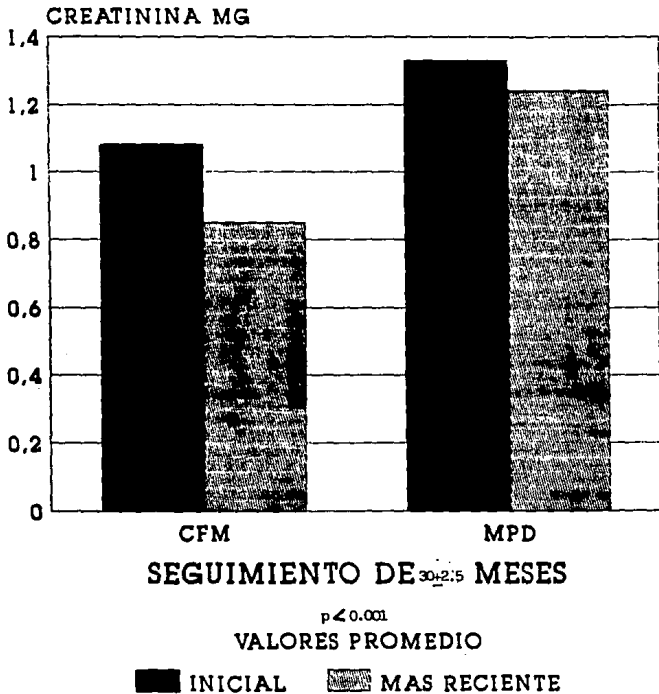
GRUPO	LEUCOCITOS		ERITROCITOS		ALBUMINA	
	INICIAL	MÁS RECIENTE	INICIAL	MÁS RECIENTE	INICIAL	MÁS RECIENTE
MPD	13-14	7-8	8-9	5-6	1.95	1.04
CFM	6-7	2-3*	11-12	2-3	0.72	0.31*

* p Diferencia significativa

tabla 4: COMPLICACIONES OBSERVADAS EN EL GRUPO MPD Y CFM

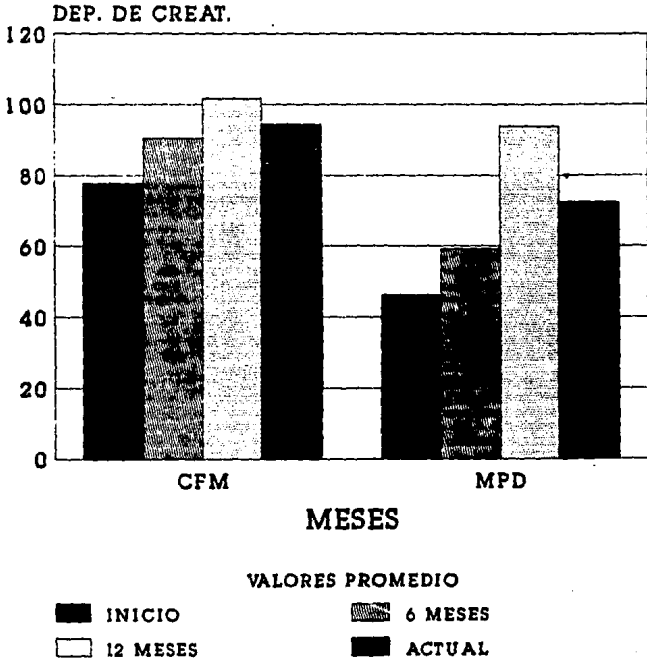
GRUPO	INFECCIONES # PACIENTES		
	IVU	EXUDADO FARINGEO	HERPES ZOSTER
MPD	6 (48%)	1 (7.6%)	1 (7.6%)
CFM	11 (84%)	5 (38%)	

NEFRITIS LUPICA RESPUESTA A PULSOS



GRAFICA No.1

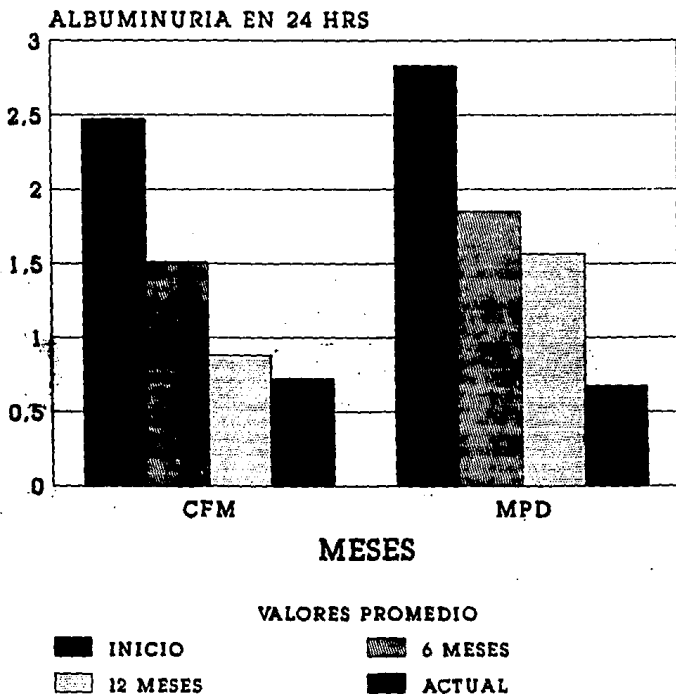
NEFRITIS LUPICA RESPUESTA A LOS PULSOS



GRAFICA No. 2

NEFRITIS LUPICA

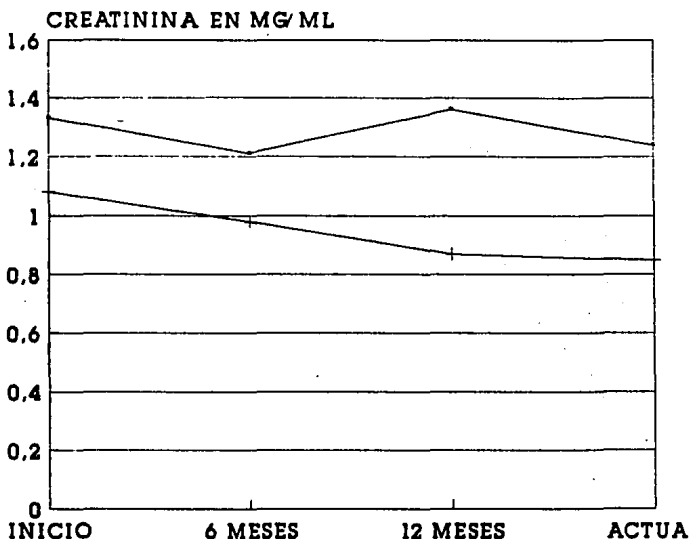
RESPUESTA A PULSOS



GRAFICA No. 3

NEFRITIS LUPICA

RESPUESTA A PULSOS



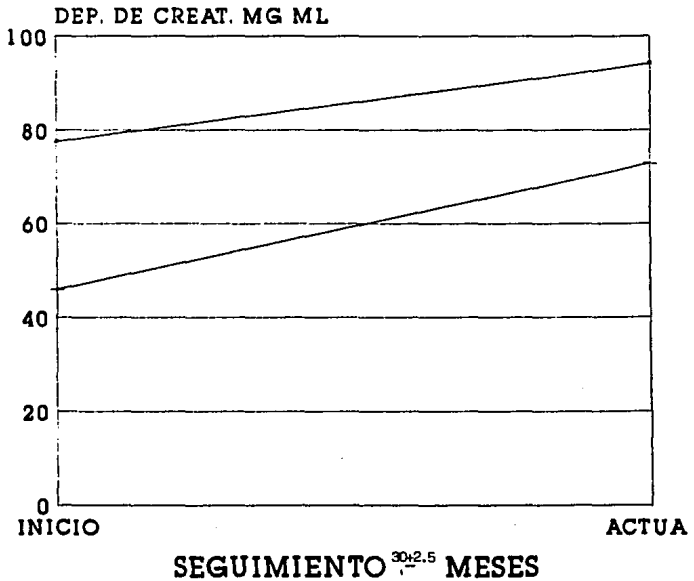
SEGUIMIENTO 30±2.5 MESES

$p < 0.001$

VALORES PROMEDIO

— MPD —+— CFM

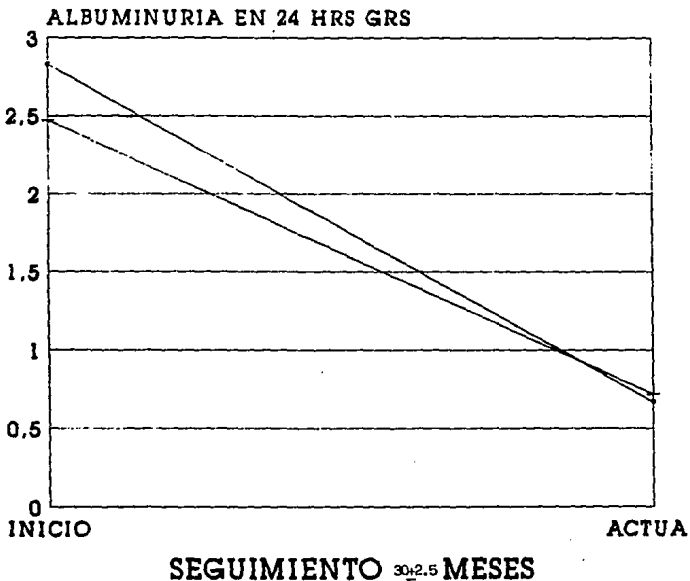
NEFRITIS LUPICA RESPUESTA A PULSOS



VALORES PROMEDIO

— CFM — MPD

NEFRITIS LUPICA RESPUESTA A PULSOS



VALORES PROMEDIO

— MPD + CFM

DISCUSION

El pronóstico de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico que desarrollan glomerulonefritis es pobre, a pesar del tratamiento con inmunosupresores (31) ya que no hay reducción estadísticamente gnificativa en el riesgo para desarrollar insuficiencia renal crónica - terminal dentro de los primeros 5 años de observación (24,31). El seguimiento a largo plazo ha mostrado una reducción importante en el riesgo para insuficiencia renal en pacientes que reciben CFM por lapsos prolongados comparados con PDN sola (17,14). Estudios controlados recientes han evidenciado que los pulsos intermitentes de CFM son tan eficaces como la terapia oral convencional con dicha droga, reduciendo además el riesgo de complicaciones - (31,32). Por otra parte, observaciones previas en diversos trastornos inmunológicos, inclu yendo Lupus Eritematoso Sistémico, sugieren que los pulsos de metilprednisolona son tan -- eficaces y con menos efectos adversos que la prednisona sola a altas dosis; sin embargo la mayoría de los reportes sobre su uso ha sido por intervalos cortos o para exacerbaciones - de nefritis lo cual ha limitado su aplicación. (24,31,34). La dosis óptima y duración de - ambos pulsos son inciertas. Se han realizado comparaciones entre ambos fármacos para demos trar ventajas de uno sobre el otro, sugiriendo que la CFM es más efectiva , sin embargo -- las observaciones han sido a corto plazo.

Los resultados obtenidos con el presente estudio permiten o sugieren que ambos fármacos son efectivos para proteger la función renal, por mejorar la depuración de creatinina y -- disminuir los niveles séricos de creatinina así como de albuminuria, en forma significati va durante el seguimiento realizado a lo largo de 32 meses. Con ambas terapias se observó que hubo diferencias significativas dentro de cada grupo a los intervalos realizados, a -- los 6 y 12 meses y a la más reciente determinación, excepto en los niveles de creatinina - sérica que a los 12 meses en ambos grupos no fué diferentemente significativa en relación a los niveles pretreatmento, pero fueron disminuyendo hasta una media significativamente menor; esta observación es acorde a lo reportado en la literatura en relación a que los -- cursos cortos tanto de MPD (17) como de CFM (24,33) tienen mayor porcentaje de recaídas -- por lo que se sugiere que la terapia sea prolongada, por lo menos 1 año después de contro lada la actividad de la enfermedad (24) sin embargo no podemos precisar el tiempo, dado --

que es necesario continuar la vigilancia a plazo mayor.

La ventaja de una terapia sobre la otra, hasta el corte realizado es a favor de la CFM sólo para disminuir los niveles séricos de creatinina, aunque reiteramos que se requiere un seguimiento de por lo menos 5 años para establecer en forma categórica dicha ventaja.

Nuestros resultados contrastan con lo conocido sobre los pulsos de MPD en relación a su efectividad para evitar el desarrollo de insuficiencia renal crónica terminal en pacientes con nefritis severa ya que estudios no controlados han presentado que la MPD sólo es útil en pacientes con formas leves de nefritis (22). Otro estudio reportó que un alto rango de exacerbación y/o persistencia de actividad de la enfermedad hacía de los pulsos de MPD una pobre elección como tratamiento de nefritis severa (31). En el estudio realizado por Bompas et al, los pacientes tratados con pulsos de MPD tuvieron mayor probabilidad de incrementar la creatinina sérica que los tratados con pulsos de CFM pero el seguimiento — fué sólo de 6 meses (24). A diferencia de los pacientes tratados con pulsos de MPD en el presente estudio, con nefritis severa, han mejorado significativamente en su Depuración de creatinina y han disminuido la creatinina sérica y la albuminuria.

Los resultados con CFM son semejantes a los resultados obtenidos por otros investigadores. Eisler y cols. observaron en 12 pacientes tratados con pulsos de CFM por más de 1 año que los valores de creatinina sérica disminuyó significativamente durante el seguimiento de 45 meses a los intervalos de 6, 12 meses y la más reciente determinación. (27). Bompas et al. establecieron que un curso prolongado de pulsos de CFM es efectiva en preservar la función renal, a diferencia de los cursos cortos que tienen mayor probabilidad de exacerbaciones (24).

A pesar de los resultados alentadores obtenidos, es evidente que el seguimiento a largo plazo (≥ 5 años) es requerido porque la toxicidad acumulativa a largo plazo de regímenes inmunosupresores, particularmente aquellos que incluyen agentes alquilantes es incierto. — La CFM administrada intravenosa en forma intermitente podría tener un mejor perfil de reacciones tóxicas, esto podría ser debido a menor dosis acumulativa comparada a regímenes administrados por vía oral (26).

El más común efecto tóxico de ambas drogas, principalmente la CFM es la depresión de la hematopoyesis normal, existiendo una disminución en el nivel de leucocitos circulantes relacionada a la dosis y frecuencia de administración. Uno de los mayores problemas a largo plazo es el riesgo de infecciones. La susceptibilidad a infecciones es debido a una disminución en la producción granulocítica y una falla crónica intrínseca del sistema de defensa inmune. Infecciones bacterianas, virales y micóticas oportunistas son particularmente comunes en pacientes que reciben terapia a largo plazo, ocupando aproximadamente un 15% (27); 2 de 20 pacientes que recibieron CFM en el protocolo de la NIH (25). McCune et al; -- usando una dosis capaz de inducir leucopenia encontró una mayor incidencia de infección -- incluyendo urosepsis (19) En el presente estudio, 11 de 13 pacientes (84%) tuvieron urosepsis en el grupo CFM, mientras que en el grupo MPD sólo 6 de 13 (46%), así mismo 5 de 13 -- (38%) tuvieron desarrollo bacteriano en el esudado faríngeo y sólo 1 del grupo MPD; en este último grupo hubo 1 paciente que presentó infección por Herpes zoster. En el estudio de Boumpas los episodios de Herpes zoster fueron raros y no se relacionaron a alguna terapia particular, ya sea CFM o MPD. (24). No se observaron infecciones virales en el grupo CFM a diferencia de lo reportado en la literatura; en un estudio de la clínica Mayo se encontró infección por Herpes zoster en una tercera parte de la población manejada (40). Además no se presentaron infecciones mayores en los grupos tratados, lo cual se ha observado hasta -- en un 16%. Bajo estas observaciones la terapia con MPD tiene ventaja sobre la CFM en relación a menor porcentaje de procesos infecciosos.

Por otra parte con la CFM se presentaron 2 casos (16%) de cistitis hemorrágica. La toxicidad uroepitelial parece ser única a la CFM y sus análogos, variando de una cistitis leve a un daño vesical severo con hemorragia masiva e incluso carcinoma invasivo; acroleín, uno de los metabolitos de la CFM, se cree es la responsable de la cistitis (27). En estudios controlados del NIH (17,42), la cistitis hemorrágica se desarrolló en 17% de los pacientes tratados con CFM oral durante 4 años. No obstante ningún caso de cistitis hemorrágica o -- cancer vesical ha sido reportado en varios estudios (17,19) en los cuales se ha administrado CFM IV, intermitente.

Los agentes alquilantes también tienen profundos efectos tóxicos sobre el tejido reproductor debido a una ausencia en la maduración o alteración en folículos ováricos primordiales. La amenorrea y atrofia ovárica parecen ser permanentes y se desarrollan más frecuentemente en pacientes de mayor edad que los jóvenes (27). Ballow et al., observaron amenorrea secundaria en 18 de 33 pacientes (55%): 8 de 8 pacientes tratados en la 4a década de la vida, 9 de 17 en la tercera década de la vida y sólo 1 de 8 en pacientes menores de 20 años cuando la terapia con CFM fué iniciada (34). En nuestros pacientes los 2 casos presentados (15%) pertenecían a la 3a década de la vida.

El uso de agentes citotóxicos potencian el riesgo de desarrollar malignidad, ya que por se, el lupus Eritematoso Sistémico confiere un riesgo alto de neoplasia (37). Diversos reportes publicados han mostrado la estrecha asociación entre la dosis acumulada de CFM oral con enfermedades linfoproliferativas y otras neoplasias (37,38,39,40,41,42), sin embargo ocurren después de una terapia de 7 años (38). No observamos neoplasia en ninguno de los pacientes, esto está en relación al tiempo de estudio que es menor al tiempo esperado en desarrollar neoplasia, además de que la CFM administrada en forma intermitente podría reducir este riesgo.

Se observó hipertensión arterial sistémica en 46% de los pacientes tratados con CFM y 76 % en el grupo MPD, lo cual es semejante a lo reportado en la literatura en la que se ha observado en cerca de la mitad de los pacientes que reciben tratamiento, por lo menos con CFM (27). La influencia de hipertensión sobre la insuficiencia renal progresiva no ha sido adecuadamente establecida en pacientes con nefritis lúpica (26).

En conclusión la terapia con pulsos de MPD y CFM intermitente por un período mayor a 2 años para pacientes con nefritis lúpica severa (tipo IV) parecen ser efectivas en preservar la función renal, aunque el seguimiento debe ser por lo menos de 5 años de tal forma que aún se desconocen la dosis óptima, intervalo de tratamiento y duración de los pulsos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Levey A. et al.:PROGRESION AND REMISSION OF RENAL DISEASE IN THE LUPUS NEPHRITIS COLLABORATIVE STUDY. Ann Intern Med. 1992;116:114-123
- 2.-Pollak V,Kant S and Hariharan S.:DIFFUSE AND FOCAL PROLIFERATIVE LUPUS NEPHRITIS : — TREATMENT APPROACHES AND RESULTS. Nephron. 1991;59:177-193.
- 3.-Mc Cluskey R et al.:IMMUNOLOGICALLY MEDIATED RENAL DISEASES CRITERIA FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT. New York. Dekker, 1978;11-69
- 4.-Pyraní C, Silva F.:THE KIDNEY IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND OTHER COLLAGEN DISEASES: RECENT PROGNOSSES. In Chung J., Spargo B, Mostof F et al.(eds) KIDNEY DISEASE: PRESENT STATUS.Williams and Wilkins Co. Baltimore 1979. pp 98-139.
- 5.-Cameron J.:THE TREATMENT OF LUPUS NEPHRITIS. Pediatr Nephrol. 1989;3:360-362.
- 6.-Baldwin D, Lowenstein J, Rothfield N et al.: THE CLINICAL COURSE OF THE PROLIFERATIVE AND MEMBRANOUS FORMS OF LUPUS NEPHRITIS. Ann Intern Med. 1990;73:929-942.
- 7.-Appel G, Cohen D, Pirani C, Meltzer J, Estes D.:LONG-TERM FOLLOW-UP OF PATIENT WITH LUPUS NEPHRITIS : A STUDY BASED ON THE CLASSIFICATION OF THE WORLD HEALTH ORGANIZATION. Am J Med. 1987;83:877-885.
- 8.-Lewis E, Kamala K, Schwart M.:HISTOLOGIC FEATURES THAT CORRELATE WITH THE PROGNOSIS OF PATIENT WITH LUPUS NEPHRITIS. Am J Kidney Dis. 1987;10:192-197.
- 9.-Sztejnok M, Stewart A, Diamond H and Kaplan D.:AZATHIOPRINE IN THE TREATMENT OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS : A CONTROLLED STUDY. Arthritis Rheum. 1971;14:639-645.
- 10.-Gade R, Spooner G, Schelin E et al. :COMPARISON OF AZATHIOPRINE, PREDNISONE AND HEPARIN ALONE OR COMBINED IN TREATING LUPUS NEPHRITIS. Nephron. 1973;10:37-56.
- 11.-Steinberg A, Kaltreider H, Staples P, Goetzl E, et al.:CYCLOPHOSPHAMIDE IN LUPUS NEPHRITIS. A CONTROLLED TRIAL. Ann Intern Med. 1971.;75:165-171.
- 12.-Feng P, Jaganathan F, Tock E and Seah C.:CYCLOPHOSPHAMIDE IN TREATMENT OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS : 7 YEARS EXPERIENCE. Br Med J. 1973;2:450-452.
- 13.-Felson D, Anderson J.: EVIDENCE FOR THE SUPERIORITY OF IMMUNOSUPPRESSIVE DRUGS AND PREDNISONE OVER PREDNISONE ALONE IN LUPUS NEPHRITIS.N Engl J Med. 1984;311:1528-1533.

- 14.-Steinberg A and Steinberg S.:LONG-TERM PRESERVATION OF RENAL FUNCTION IN PATIENTS WITH - LUPUS NEPHRITIS RECEIVING TREATMENT THAT INCLUDES CYCLOPHOSPHAMIDE VERSUS THOSE TREA-
TED WITH PREDNISONE ALONE. *Arthritis Rheum.* 1991;34:945-950.
- 15.-Donadio J, Holley K, Ilstrup D.:CYTOTOXIC DRUG TREATMENT OF LUPUS NEPHRITIS. *Am J Kid-
ney Dis.* 1988;2:178-181.
- 16.-Carette S, Klippel J, Decker J et al.:CONTROLLED STUDIES OF ORAL IMMUNOSUPPRESSIVE DRUG
IN LUPUS NEPHRITIS: A LONG-TERM FOLLOW-UP. *Ann Intern Med.* 1983;99:1-8.
- 17.-Austin H, Klippel J, Ballou J et al.:THERAPY OF LUPUS NEPHRITIS CONTROLLED TRIAL OF -
PREDNISONE AND DRUGS. *N Engl J Med.* 1986;314:614-619.
- 18.-Dinart H, Decker J, Klippel J et al.:ALTERNATIVE MODES OF CYCLOPHOSPHAMIDE AND AZATHIO-
PRINE THERAPY IN LUPUS NEPHRITIS. *Ann Intern Med.*1982;96:728-736.
- 19.-McQuine W, Golbus J, Zeldes W, et al.:CLINICAL AND IMMUNOLOGIC EFFECTS OF MONTHLY ADMINI-
STRATION OF INTRAVENOUS CYCLOPHOSPHAMIDE IN SEVERE SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. *N -
Engl J Med.* 1988;318:1423-1431.
- 20.-Lelman T, :CURRENT CONCEPTS IN IMMUNOSUPPRESSIVE DRUG THERAPY OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHE-
MATOSUS. *J Rheumatol.* 1992;19:20-22.
- 21.-Porticelli C, Tarantura A, Pibelli P, et al.:HIGH-DOSE METHYLPREDNISOLONE PULSES IN -
ACTIVE LUPUS NEPHRITIS. *Lancet.* 1977;1:1063-1066.
- 22.-Ballou S, Khan M, Kushner.:INTRAVENOUS PULSE METHYLPREDNISOLONE FOLLOWED BY ALTERNATE
DAY CORTICOSTEROID THERAPY IN LUPUS ERYTHEMATOSUS : A PROSPECTIVE EVALUATION. *J Rheuma-
tol.* 1986;12:944-948.
- 23.-Liebling M, McLaughlin K, Boesue S,m et al.:MONTHLY PULSES OF METHYLPREDNISOLONE IN -
SLE NEPHRITIS. *JRheumatol.* 1982;9:543-548.
- 24.-Boupa D, Austin H, Vaughn H, et al.:CONTROLLED TRIAL OF PULSE METHYLPREDNISOLONE VER-
SUS TWO REGIMENS OF PULSE CYCLOPHOSPHAMIDE IN SEVERE LUPUS NEPHRITIS. *Lancet.*1992;340:
741-745.
- 25.-Austin H, Muenz L, Antonovich and Ballou J.:DIFFUSE PROLIFERATIVE DRUG NEPHRITIS : -
IDENTIFICATION OF SPECIFIC PATHOLOGIC FEATURES AFFECTING RENAL OUTCOME. *Kidney Int.* -
1984;25:689-695.
- 26.-Donadio J, Gassock R.:IMMUNOSUPPRESSIVE DRUGS THERAPY IN LUPUS NEPHRITIS. *Am J Kidney
Dis.* 1990;21:239-250.
- 27.-Eiser A, Grisham E, Drezdin S.:INTRAVENOUS PULSE CYCLOPHOSPHAMIDE IN THE TREATMENT OF
TYPE IV LUPUS NEPHRITIS. *Clin Nephrol.* 1993;40:155-159.

- 28.-Gibbons R, Nesterman E.:ACUTE NON-LYMPHOCITIC LEUKEMIA FOLLOWING SHORT-TERM INTERMITTENT INTRAVENOUS CYCLOPHOSPHAMIDE TREATMENT OF LUPUS NEPHRITIS. *Arthritis Rheum.* 1988; 31:1552-1554.
- 29.-Miranda L, García T, Fraga M, Lavalle M.:FACTORES PRONOSTICOS EN LA GLOMERULONEFRITIS DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO. PARTICIPACION DE LA TROMBOSIS GLOMERULAR. *Rev Med IMSS.*1992;30:67-71.
- 30.-Weissleder R, Galarza D, Garza M.:LUPUS NEPHRITIS: CLASSIFICATION, CLINICAL FEATURES AND TREATMENT. *Rev Invest Clín Méx.* 1987;39:253-276.
- 31.-Ponticelli C.:CURRENT TREATMENT RECOMMENDATIONS FOR LUPUS NEPHRITIS. *Drugs.*1990;40:19-30.
- 32.-Shibasaki T, Matsumoto H, Ohno I, Matsuda H, Kanai T, Ishimoto F, Sakai O.:EFFECT OF CYCLOPHOSPHAMIDE PULSE THERAPY IN A PATIENT WITH INTRACTABLE LUPUS NEPHRITIS. *Jpn J Med.* 1990;29:414-416.
- 33.-Balow J et al.:LUPUS NEPHRITIS . *Ann Intern Med.* 1987;106:79-94.
- 34.-Howe H, Boey M, Feng P.:METHYLPREDNISOLONE IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. *Singapore Med J.* 1990;31:18-21.
- 35.-Sekemi T, Yamaguchi M, Fujimi S, Nagano Y, Uchida M.:EFFECTS OF METHYLPREDNISOLONE PULSE THERAPY ON RENAL FUNCTION. *Am J Nephrol.* 1991;11:48-53.
- 36.-Austin H, Tsokos G, Balow J.:LUPUS NEPHRITIS. *Ann Intern Med.* 1987;75-78.
- 37.-Wyburn M, et al.:SLE AND LYMPHOMA.*Lancet.*1979;1:156.
- 38.-Baker G, Kahl L, Zee B, et al.:MALIGNANCY FOLLOWING TREATMENT RHEUMATOID ARTHRITIS WITH CYCLOPHOSPHAMIDE. *Am J Med.* 1987;83:1-9.
- 39.-Thrasher J, Miller G, Wettelauffer J.:BLADDER LEIOMYOSARCOMA FOLLOWING CYCLOPHOSPHAMIDE THERAPY FOR LUPUS NEPHRITIS. *J urol.* 1990;143:119-121.
- 40.-Kattwinkel N, Cook L, Agnello V.:OVERWHELMING FATAL INFECTION IN A YOUNG WOMAN AFTER INTRAVENOUS CYCLOPHOSPHAMIDE THERAPY FOR LUPUS NEPHRITIS. *J Rheumatol.*1991;18:79-81.
- 41.-Ortiz A, González-Parra E, Alvarez G, Egidio J.:BLADDER CANCER AFTER CYCLOPHOSPHAMIDE THERAPY FOR LUPUS NEPHRITIS. *Nephron* 1992;60:378-379.
- 42.-Platz P, Klippel J, Decker J, Grauman D, Wolff B, Brown B.: BLADDER COMPLICATIONS IN PATIENTS RECEIVING CYCLOPHOSPHAMIDE FOR SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS OR RHEUMATOID ARTHRITIS. *Ann Intern Med.* 1979;91:221-223.