



11244  
9  
24

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado

Servicio de Reumatología

Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza

Instituto Mexicano del Seguro Social

**"BOLOS DE CICLOFOSFAMIDA INTRAVENOSA  
EN NIÑOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTE-  
MICO Y AFECCION A ORGANO MAYOR"**

**TESIS DE POSGRADO**

Que para obtener el Título de

**ESPECIALISTA EN REUMATOLOGIA**

**p r e s e n t a**

**DRA. KARINA ARLETTE REYES REYES**

Asesor de Tesis: Dr. Juan Manuel Miranda Limón

DIVISION DE LIBRERIA  
E INVESTIGACION MEDICA

MEXICO, D. F.

1995

**FALLA DE ORIGEN**



## **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.

## INDICE

INTRODUCCION.....	1
ANTECEDENTES.....	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
HIPOTESIS.....	11
OBJETIVO.....	12
MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
RESULTADOS.....	15
CONCLUSION.....	16
TABLA 1.....	17
TABLA 2.....	18
TABLA 3.....	19
TABLA 4.....	20
DISCUCION.....	21
REFERENCIAS.....	27

## INTRODUCCION

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad multisistémica, con manifestaciones diversas de acuerdo al órgano dañado. Sin embargo, su etiología permanece desconocida, siendo una enfermedad que se caracteriza por la formación de anticuerpos autoreactivos (autoanticuerpos), siendo muchas de las manifestaciones clínicas relacionado a daño tisular mediado por complejos inmunes. Así, mientras la etiología continúe siendo desconocida, no se puede dar el tratamiento óptimo.

Las modalidades del tratamiento ,que hasta ahora existe, tienen ciertos efectos colaterales, y muchas veces, el médico tiene que hacer un balance entre los riesgos de la enfermedad y los riesgos de la terapia utilizada .

En niños con LES, el dilema se intensifica, existiendo numerosos reportes de las manifestaciones de la enfermedad en la edad pediátrica ,teniendo , casi siempre, la misma conducta, que en los adultos. El curso de la enfermedad puede ser, al igual que en los adultos, aguda o crónica. El diagnóstico oportuno y la evaluación de la terapia adecuada , aunque esta sea agresiva, es importante para modificar el curso de la enfermedad . Por otro lado, el tratamiento agresivo, en un niño puede causar serios y permanentes efectos colaterales. Una evaluación cuidadosa y seguimiento continuo deben tenerse en cuenta y mantenerse durante la evolución cuidando que no afecte su desarrollo físico y psicológico, así como darle el apoyo que sea necesario ;reconocimiento temprano de las complicaciones, así como la intervención en el momento indicado ,puede minimizar los efectos de la enfermedad en la familia y el en niño, principalmente.

## ANTECEDENTES

Los síntomas del LES durante la infancia, pueden iniciar de manera aguda en pocos días o de manera insidiosa por un período largo de tiempo. La manifestación más frecuente, en niños incluye fiebre, astenia, artralgias y rash; otras manifestaciones presentes, pero no igual de frecuentes serían derrame pleural, infiltrados pulmonares, pericarditis, anemia hemolítica, nefritis, cefalea, crisis convulsivas, trombocitopenia, linfadenopatía. La mayoría de los niños tiene una enfermedad multisistémica (tabla 1).

Criterios para el diagnóstico de LES son necesarios en niños y en adultos. Los criterios más recientes, dados por la American Rheumatism Association Subcommittee, están enlistados en la tabla 2. La mayoría de los niños inician con malestar sistémico como es fiebre, y fatiga, posteriormente durante la evolución de la enfermedad, otras manifestaciones pueden presentarse como son linfadenopatía, baja de pso, rash y manifestaciones propiamente a órganos. De estas, principalmente se afectan renal, sistema nervioso central y a nivel hematológico, llamándose a estos últimos afección a órgano mayor (tabla 3).

Debe tenerse en cuenta, que a pesar de que la fiebre es una manifestación frecuente, si el paciente ha recibido manejo con inmunosupresores, la fiebre puede ser causada por infecciones agregadas, siendo estas una causa frecuente de morbimortalidad en el LES, igualmente por lo que respecta a la nefropatía y afección a Sistema Nervioso Central (SNC).

La nefropatía en los niños, al igual que en los adultos, en algunas series se ha informado como la primera causa de morbimortalidad, siendo esta una manifestación frecuente, repostándose hasta en un 80 % de los niños con LES, evidencia clínica o por laboratorio, de afección renal (hipertensión arterial sistémica, insuficiencia renal, examen general de orina anormal) con un rango de frecuencia del 44 al 80%.

Usualmente, la afección renal se manifiesta tempranamente, pero también puede desarrollarse muchos años después del diagnóstico de la enfermedad autoinmune.

La clasificación de la patología renal, es la misma que se tiene para el adulto (tabla 4).

Además de estos tipos histológicos básicos, existe otro patrón que raramente ha sido asociado a niños con LES. Libit y col. (1) describieron cambios patológicos diferentes en niños con glomerulonefritis (GMN) extramembranosa, una lesión poco común que es asociada ocasionalmente con el Síndrome (Sx) nefrótico. En su estudio él describe 7 niños con esta entidad, 3 de los cuales desarrollaron LES. Concluyendo que los niños con diagnóstico de glomerulonefritis extramembranosa requieren de seguimiento constante y cuidadoso ya que en un futuro podrán presentar evidencia clínica de LES.

La lesión histológica más común en estos niños fué la glomerulonefritis proliferativa difusa (tipo IV) posterior a la realización de biopsia renal. Su hallazgo se ha reportado en una frecuencia entre el 30-70% (2,3,4,5,6). La

frecuencia de presentación, de los otros tipos de glomerulopatías es de un total del 35% aproximadamente (5-35%).

En adultos, la progresión de este tipo histológico de lesión ha sido descrita al igual que las otras, pero con menor frecuencia.

En el reporte de Mahakjan y col. de 41 pacientes con LES, de todas las edades, a los cuales se les realizó biopsia renal a los 3 meses y 5 años después de la primera biopsia, 66% de los casos (7 pacientes) con glomerulopatía proliferativa focal (tipo III) progresaron a glomerulopatía proliferativa difusa (tipo IV), otros progresaron a GMN membranosa (3 pacientes). Cambios en el patrón histológico de otro tipo fué menos común (7). En el estudio de Morris y col. realizado en niños, solo 2 de 4 pacientes biopsiados en 2 ocasiones mostraron progresión en el daño glomerular (8). Cassidy y col (9) describieron a una niña que desarrolló GMN proliferativa difusa 4 años después de haber sido biopsiada, presentando en la primera biopsia una GMN focal. Aun más, en el estudio realizado por Garin y col reportó 2 niños con doble biopsia que inicialmente mostraron GMN proliferativa focal y en una segunda biopsia mostró GMN prolioferativa difusa; además describe otros 3 pacientes en los cuales a la segunda biopsia el patron histológico se modificó.

Morris y col estudiaron también el modo de presentación renal en niños con LES con de biopsia renal, encontrando que en 36 de sus pacientes tuvieron evidencia de nefritis, en algún tiempo durante el curso de la enfermedad con pocos cambios a nivel de la biopsia durante el inicio; en aquellos con enfermedad renal temprana, la presentación clínica incluyó sx nefrótico y proteinuria persistente.

La correlación entre enfermedad renal clínica y cambios histológicos no siempre es paralela , en general la GMN tipo IV, se acompaña de alteraciones en el examen genral de orina(EGO) como es hematuria, leuco y proteinuria; esto último de manera importante, que puede ocasiona Sx nefrótico o incluso llegar a la insuficiencia renal y-o hipertensión arterial sistémica.Desde diferente punto de vista, veintuno pacientes de 22 que presentarán sx nefrótico, a la realización de biopsia, se encontró GMN tipo IV, los paciente con GMN tipo III, por otro lado , no desarrollaron sx nefrótico y-o insuficiencia renal .La GMN tipo III clínicamente se manifiesta con hemato y proteinuria microscópica. Aquellos con GMN membranosa, frecuentemente desarrollan sx nefrótico y ocasionalmente llegan a insuficiencia renal y-o hipertensión arterial sistémica.Por último, la nefropatía de cambios mínimos tiene pocas manifestaciones clínicas , usualmente solo muestra cambios microscópicos a nivel de EGO, pero puede evolucionar a insuficiencia renal o sx nefrótico aunque esto sea de forma esporádica .

Actualmente la biopsia renal es un buen predictor de la evolución de la enfermedad renal así como sistémica, aunque esto no es infalible. Muchos autores defienden la postura de que la GMN tipo IV es de mal pronóstico tanto para el riñón como para la enfermedad sistémica

En nuestras series, 50% de los niños con GMN tipo IV , tenían un status renal medio y una duración "media" de la enfermedad (10).Garin y col , estimaron que la sobrevivencia a 5 años era del 60.9 % en su grupo de niños con GMN tipo IV al igual que en la serie de Fish y col quienes reportarán 73% de sobrevivencia a 10 años y de un 87% para los niños con GMN tipo III. Otra intervención es hecha



por Comerford y Cohen quienes sugieren que el hallazgo más importante en los adultos con LES que tiene una evolución favorable, fue la desaparición de depósitos subendoteliales en las biopsias repetidas a uno o dos años después de haber iniciado la terapia. Estos estudios deberán realizarse en niños, para tomar una conducta en un futuro.

Estudios recientes han mostrado discrepancia entre nefropatía lúpica y los hallazgos clínicos no presentes, a lo cual lo llaman "enfermedad renal silenciosa u oculta"

Hasta ahora es bien conocido que pacientes con manifestaciones clínicas de LES extrarrenal y hallazgos por biopsia, de nefropatía sin manifestaciones clínicas a nivel renal, siendo estos cambios histológicos por lo general, de cambios mínimos.

Todo esto, hace pensar que también en niños con LES, se pueda presentar función renal normal por clínica y con EGO con cambios a nivel histológico renal. En estos momentos uno se encuentra en el dilema de cuando tomar biopsia renal a pesar de que no halla evidencia clínica de afección renal.

## **AFECCION A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

Las manifestaciones a nivel de Sistema Nervioso Central (SNC) en niños con LES es común, variando la incidencia entre el 9 -49% según varios estudios . Yancey (11) recientemente reportó 43% de incidencia en una serie de 37 niños con LES, haciendo notar que el 81% de ellos iniciaron con actividad a nivel de SNC, en contraste, un reporte reciente describe un 25% de incidencia en manifestaciones psiquiátricas al inicio de la enfermedad. Ellos encontraron afección a SNC que no siempre se resuelve después de haber iniciado tratamiento y no siempre está presente al inicio de la enfermedad.

Cassidy y col (12) están de acuerdo, que el SNC es un órgano mayor que se puede afectar en cualquier etapa de la enfermedad. En su revisión de 58 niños encontró evidencia de afección a este órgano en un 9% aq tiempo de hacer el diagnóstico, incrementando al 31% durante la progresión de la enfermedad. El análisis del líquido cefaloraquídeo (LCR) electroencefalograma y tomografía computada pueden ser útiles en la evaluación de la actividad a nivel de SNC.

La afección a nivel del SNC tiene un amplio espectro de manifestaciones clínicas al igual que en los adultos. Las crisis convulsivas usualmente son del tipo generalizadas pero también pueden ser focales, siendo ésta la más frecuente a nivel de SNC, incluso puede ser la primera manifestación de LES; siendo en este último caso difícil de distinguir entre lupus inducido por drogas y crisis convulsivas como primera manifestación de LES, si este fuera el caso se intentará entonces

cambiar de anticonvulsivante y confirmar así la sospecha de lupus inducido por droga

Corea es otra de las manifestaciones más frecuentes a nivel de SNC en niños con LES y puede existir meses o años antes de hacer el diagnóstico de LES.(13,14). Herd y col (15) recientemente sugirieron que la corea puede ocurrir relativamente con mas frecuencia en los niños con LES que en los adultos, siendo esto así, la corea no cederá al dar haloperidol solamente, sin reconocer al LES como enfermedad principal y la corea una manifestación más de actividad.

Cefalea persistente fue otra de las manifestaciones mas frecuentes, pero difícil de evaluar, la presencia de cefalea persistente por más de una semana en niños con LES, sin ninguna otra causa evidente, puede sugerir la presencia de actividad a nivel de SNC (15)

Parálisis de nervios craneales son ocasionalmente notados en niños con LES siendo oftalmoplejía la más frecuente de ellas, raramente desarrollan neuropatía periférica, como es el SX de Guillian -Barré. Otros datos menos frecuentes incluyen atrofia óptica, papiledema, ataxia, nistagmus, paraparesias, síntomas parkinson like, meningitis aséptica e infartos cerebrales.(16)

Trastornos psiquiatricos pueden ser hallazgos importantes dentro de las manifestaciones de actividad a nivel de SNC. En adultos donde el rango de presentación es amplio, se ha descrito Sx Orgánico-cerebral, psicosis, alucinaciones, perdida de la memoria reciente, depresión, bradipsiquia y fobias.(17).

La incidencia en niños, durante el curso del LES, es alrededor del 25 % con psiconeurosis severa como diagnóstico más frecuente. Nuevamente las manifestaciones psiquiátricas pueden ser de otro origen, por lo que debe descartarse la psicosis secundaria a esteroides, depresión por conocer el diagnóstico y desórdenes preexistentes no relacionados al LES.

El pronóstico de las manifestaciones a nivel del SNC anteriormente se consideraba pobre, aun en un estudio realizado por Dubois, (18) llega a esta conclusión, quien reportó una mortalidad del 26% en adultos con LES en el año de 1950-55 y solo del 8% en el período de 1963-73.

Las manifestaciones a nivel de SNC no se han reportado como causa de muerte en la literatura pediátrica, sin embargo, muchos autores apoyan el hecho de que las secuelas neurológicas son importantes a esta edad. Por ejemplo, Yancey y cols, en un estudio de 16 niños con lupus neurológico, tres presentaron crisis convulsivas generalizadas y dos más con trastornos psiquiátricos residuales. Describieron también, la recuperación completa de una niña de 16 años, la que desarrolló síntomas de Parkinson y eventualmente coma durante 2 meses. Otros autores describen recuperación de enfermedad cerebro vascular aguda severa, de episodios psicóticos y de crisis convulsivas. (19).

La resolución de estos casos se asocio a tratamiento con altas dosis de esteroides y/o agentes citotóxicos, aún así se requiere de más series de estudios para lo anterior.

En resumen la incidencia de lupus a nivel de SNC en niños es similar a la que se presenta en los adultos, sin embargo algunas como la corea es más frecuente en pacientes jóvenes.

El pronóstico puede ser mejor de lo que se creía previamente y existen muchos ejemplos de enfermedad neuropsiquiátrica severa que se ha resuelto con terapia apropiada casi en su totalidad. La afección a SNC, sin embargo continua siendo dentro de las manifestaciones de LES en niños de pronóstico reservado aunque en los últimos años ha mejorado.

La presencia de nefritis o afección a SNC, es un predictor de alta morbimortalidad, que requiere de terapia por tiempo prolongado con esteroides casi siempre a dosis altas; que incluyendo retardo en el crecimiento, alto riesgo de infección, osteoporosis, necrosis avascular y cambios físicos no deseados. Estudios prospectivos controlados con terapia a base de ciclofosfamida intravenosa en adultos, ha sido demostrada como bien tolerada y asociada a una buena evolución a tiempo prolongado.

Los efectos inmunológicos de la ciclofosfamida son complejos. El aumento o la supresión de la respuesta inmune depende de la dosis y tiempo de administración. Ensayos clínicos en lupus con afección a órgano mayor sugieren que cuando se agrega al tratamiento de prednisona a dosis baja la ciclofosfamida intravenosa, produce mejoría a largo plazo y preserva la función renal en caso de nefritis lúpica. Otros estudios apoyan mejoría importante ante el uso de ciclofosfamida intravenosa(20).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La Terapia intravenosa con ciclofosfamida en lupus severo esta asociada con la reducción del daño existente a nivel renal, corroborado por biopsia ,así como a nivel de SNC, mediante la reducción de linfocitos T y B circulantes, supresión del receptor de T11 (CD2)que media la respuesta y la supresión de formación de autoanticuerpos.

Con todo esto sería factible realizar un ensayo clínico en niños con LES y afección a órgano mayor dandoles tratamiento a base de ciclofosfamida por tiempo prolongado y observar los resultados, siendo el tratamiento de elección, ya que el LES se caracteriza por la formación de autoanticuerpos así como de complejos inmunes circulantes que median el daño tisular.

## **HIPOTESIS**

Las manifestaciones del Lupus Eritematoso Sistémico en niños con afección a órgano mayor, pudieran tener una mejor evolución y un mejor pronóstico si son tratadas con pulsos intravenosos de ciclofosfamida por tiempo prolongado.

## **OBJETIVOS**

- **Evaluar el efecto de pulsos de ciclofosfamida intravenosos en niños con LES y afección a órgano mayor.**
  - a) **Evaluar el efecto de pulsos de ciclofosfamida intravenosos en niños con LES y afección renal**
  - b) **Evaluar el efecto de pulsos de ciclofosfamida intravenosos en niños con LES y afección a SNC.**
  
- **Presentar la experiencia clínica de reumatología pediátrica del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades de Centro Médico La Raza.**

## MATERIAL Y METODOS

Se incluirán pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico según los criterios de la ARA, con manifestaciones de actividad en órgano mayor. De estos se incluirán manifestaciones a nivel de Sistema Nervioso Central corroborado por clínica y laboratorio. También se incluirán pacientes con manifestaciones de actividad a nivel renal ya sea por clínica, laboratorio y/o biopsia renal previa.

Los pacientes serán valorados por médicos reumatólogos (2) y un médico reumatólogo pediatra en una primera exploración para seleccionar pacientes y establecer características de cuadro clínico así como recabar estudios de laboratorio y gabinete que sean necesarios para iniciar estudio.

La evaluación clínica de cada paciente se realizará cada dos meses por médico reumatólogo y médico reumatólogo pediatra, con valoración clínica del estado y evolución del paciente.

A todos se les realizará BHC, QS, EGO, Biopsia Renal (en caso de presentar manifestaciones de actividad a nivel renal), Tomografía computada, toma de líquido cefalorraquídeo, electroencefalograma; esto último solo en aquellos casos que presenten manifestaciones de actividad a nivel de SNC.



Aquellos pacientes con manifestaciones de actividad a nivel renal y-o de Sistema Nervioso Central se les iniciarán bolos mensuales de ciclofosfamida intravenoso a razón de 750 mg por kilo de peso, dividido en tres días durante los primeros seis meses y después trimestral hasta completar doce bolos en total a cada paciente.

Al finalizar el tratamiento con ciclofosfamida se evaluará a cada paciente nuevamente, por los mismo médicos, con toma de biopsia renal por segunda ocasión, en aquellos pacientes de nefropatía lúpica. A los pacientes con manifestaciones a nivel de SNC se les realizará nuevamente TA, EEG, toma de LCR para pruebas inmunológicas como búsqueda de Inmunoglobulinas, complemento.

## RESULTADOS

Se incluyeron doce pacientes en edad pediátrica (rango de edad de 5 a 16 años); once de ellos fueron mujeres y un hombre. Evolución promedio de la enfermedad de tres años

Los pacientes presentaron las siguientes manifestaciones: Riñón 16%, Sistema nervioso Central 8%, SNC más riñón 33%, Hematológico 8%, Riñón más cardiopulmonar 16%, Riñón más vasculitis 8%, SNC más riñón más vasculitis 8%.

Todos estaban recibiendo dosis de esteroides en promedio 30mg diarios (1.0 mg por kg de peso).

Once pacientes tuvieron resolución o mejoría de la afección a órgano mayor, 83% tuvieron una respuesta adecuada a partir del IV bolo mensual de ciclofosfamida.

Una paciente con nefropatía llegó a insuficiencia renal a pesar de tratamiento. Hubo una defunción por actividad.

59% de los pacientes disminuyeron las dosis de prednisona diaria a partir del IV bolo intravenoso de ciclofosfamida. la dosis, quedando como dosis promedio 10 mg al día. 16% suspendió totalmente la prednisona.

Las infecciones intercurrentes más frecuentes fueron las siguientes: Infecciones faringoamigdalinas, enterales y neumonía. El germen causal más frecuente fueron en orden descendente como sigue: Staphylococcus aureus (6); Escherichia coli (4); Giardia lamblia (3); Candida albicans (2); Diplococcus pneumoniae (1), todas ellas resolviéndose con tratamiento específico.

## **CONCLUSION**

La ciclofosfamida como terapia intravenosa en bolos mensuales debe ser utilizada en aquellos pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico en edad pediátrica y manifestaciones de actividad a nivel de órgano mayor como es SNC, renal, hematológico y vasculitis

- a) Mejoría clínica temprana
- b) Se logró disminuir la dosis total de prednisona y en algunos pacientes se suspendió totalmente.
- c) Disminuyó el número y frecuencia, así como gravedad de las infecciones intercurrentes.

**Tabla 1. Signos y síntomas clínicos presentes al tiempo de diagnóstico de LES en edad pediátrica (% de pacientes)**

Autor	Metslin	Chase	Coleman	Fish	King	Norris	Wallace	Castro
Total de pacientes	42	50	39	49	108	101	45	42
Artritis	88	84	70	57	79	84	84	38
Fiebre	90	74	82	63		88		16
Leucocitosis	74	78	70	78	70		51	21
Leucopenia			10				9	2
Neftrosis	82		82		81		63	2
Neutropenia	64	44	54	31	67			
	14						2	
							2	
							2	
	31	23	65		17		24	
	24	16	10		13	18	18	
	21	40	49		19		44	
	14	3	18					
							20	
	30							
							30	
	57	40				50		
	31	15					38	
								2
	5							2

**Tabla 2. Criterios para clasificación de Lupus Eritematoso Sistémico (ARA 1982)**

Rash malar
Rash discoide
Fotoreactividad
Úlceras orales
Artritis de 2 o más articulaciones
Serositis
Pleuritis
Pericarditis
Renal
Proteinuria persistente
Sedimento patológico
Neurológico
Crisis convulsivas
Psicosis
Hematológico
Anemia hemolítica
Leucopenia
Linfopenia
Trombocitopenia
Antinucleares
Células LE positivas
Anticuerpos anti-DNA
Anticuerpos anti-SM
Prueba falsa positiva para sífilis
Anticuerpos antinucleares

Cuatro o más de los 11 criterios hacen diagnóstico de LES.

**Tabla 3. Signos y síntomas presentes en el curso de LES en edad pediátrica.**

(% de pacientes)

Autor	Rothfield	Fleh	King	Norris	Wallace	Caeiro
Total pacientes	42	49	108	101	45	42
Fiebre					96	
Raigües	79		44	56	96	76
Leucocitosis	52				91	
Leucopenia					84	55
Neurtis	69	37	60		84	48
Miagraes	90		34	61	82	100
Quilomènia	26		13	10	67	36
Adenopatia	69		20	34	68	41
Neuròlogic	62	28	19	8	49	57
Cardiològic	38	30	17	9	42	24
Estabilitat de pes					38	
Hipertensió				14	33	
Oftalmològic				8	31	
Gastrointestinal	24		11		29	
Reynolds					18	31
Edema				28		
Vasculitis						55
Mucocutàneo				22	49	19

**Tabla 4. Clasificación de las Glomerulonefritis lúpicas**

Tipo	Nombre	Hallazgo histológico
I	Glomérulo normal	
II	Mesangial	Depósitos de inmunoglobulinas y complemento en mesangio
III	Focal	Abaraca menos del 50% de los glomérulos. Presencia de depósitos de inmunoglobulinas y complemento en mesangio, espacio subendotelial y proliferación mesangial y endotelial.
IV	Proliferativa difusa	Involucra el 90% de los glomérulos. Depósitos de inmunoglobulinas y complemento en tejido subendotelial, mesangial y subepitelial. Proliferación mesangial y endotelial.
V	Membranosa	Adelgazamiento de la pared capilar. Depósitos de inmunoglobulinas y complemento en membrana basal y subendotelial.

## DISCUSION

La sobrevivencia de pacientes con nefritis lúpica se ha ido incrementando con el tiempo, de ser de un año o menos en 1940, actualmente es de 15 años o más según estudios recientes. No existen hasta la fecha estudios controlados que demuestren la influencia favorable de los inmunosupresores sobre la mortalidad de los pacientes con nefropatía lúpica. Los estudios se limitan a tratamiento por corto tiempo, número pequeño de pacientes, histología diversa, diferentes niveles de actividad. Felson y Anderson (21) analizaron ocho estudios incluyendo 250 pacientes, con tratamiento a base de esteroides con o sin uno o más agentes inmunosupresores. 157 de 198 pacientes biopsiados, presentaron GMN tipo IV, cuando todos los pacientes tratados fueron incluidos, el grado de deterioro funcional renal, de progresión del daño renal y el estadio final de la enfermedad, fue mucho menor en los pacientes tratados con inmunosupresores.

Ciclofosfamida aparece como un agente no útil para tratar LES si no se combina con prednison. En un ensayo clínico, Fries y col (22) asignaron a 14 pacientes alí azar con LES, ciclofosfamida como único tratamiento o prednisona sola a razón de 1 mg por kg de peso por día. Los pacientes del grupo de ciclofosfamida también recibieron mostaza nitrogenada a razón de 0.4 mg por kg inicialmente. Los cinco pacientes que recibieron ciclofosfamida solamente, presentaron falla al tratamiento, con persistencia de actividad de la enfermedad, manifestado por presencia de fiebre, artritis, nefritis y/o rash, teniendo que suspender la droga. Aunque la duración de la terapia fue corta, presentaron efectos colaterales por haber recibido la misma, como son cistitis hemorrágica, alopecia y falla al



tratamiento. Otros autores apoyan el hecho de que la ciclofosfamida sola , ofrece pobre resultados en el LES con afección a varios órganos.(23)

Ciclofosfamida oral combinada con prednisona ha sido estudiada en varios ensayos clínicos. Donado aleatorizo 50 pacientes que tomaban prednisona con y sin ciclofosfamida. La dosis de prednisona fue a razón de 0.5 mg por kg de peso en ambos grupos. Las manifestaciones de actividad involucraban riñón, SNC, y cardiovascular. Después de un promedio de 43 meses, la recurrencia de nefritis se encontró en 10 de 21 pacientes tratados con solo prednisona a diferencia de el otro grupo tratado con prednisona más ciclofosfamida, en el que solo se encontró en 3 de 21. Sin embargo, cambios en la depuración de creatinina y disminución en la proteinuria, fue similar en ambos grupos. Hubo diferencia importante en los niveles de CH50, (disminución) así como desaparición de los anticuerpos antinucleares en aquellos pacientes tratados con ciclofosfamida y prednisona. De diez pacientes muertos durante el estudio, seis fueron por infección agregada. Si la terapia es llevada a seis meses, las diferencias entre un grupo y otro son más evidentes. Ciclofosfamida esta reacionada con disminución importante en los anticuerpos anti-DNA circulantes, disminución en los niveles séricos de complemento así como en la proteinuria. Los autores también notaron la mejoría en las manifestaciones extrarrenales en los pacientes tratados con ciclofosfamida en contraste con deterioro importante en aquellos tratados placebo. Este estudio demuestra importante reducción en la respuesta inmune en el LES severo cuando al tratamiento con ciclofosfamida se agrega prednisona a dosis moderada, no

encontrando cambios cuando se aumenta la dosis de prednisona aun con ciclofosfamida en la función renal.

Los autores han establecido un tratamiento controlado con ciclofosfamida intravenosa mensual durante seis meses, criterios para establecer este tratamiento son evidencia por biopsia de nefropatía activa, con datos de cronicidad entre 1 y 9; o progresion de actividad a nivel de SNC. Todos los paciente, además, debieron haber fallado al tratamiento con prednisona a dosis de 0.5mg por kg o presentar efectos colaterales severos por esteroides. Estos criteriosos fueron previamente analizados y aceptados por la NIH. Las dosis de ciclofosfamida se mantuvo a razón de 750mg por metro cuadrado de SC, aumentando a razón de 1 mg en caso de no presentar leucopenia. Hidratación vigorosa fue indicada 12hrs antes del tratamiento y 24 hrs después del mismo. Los pacientes fueron premedicados con 1 a 4 mg de lorazepam intravenoso, 30 mg de metoclopramida oral y 20 mg de dexametasona intravenosa. La dosis de prednisona se ajustó a 0.5 mg por kg al inicio del protocolo, reduciendose gradualmente. Los nueve pacientes que completaron el crecimiento se demostró mejoría importante de la depuración de creatinina y resolución de proteinuria, así como las manifestaciones extrarrenales se resolvieron o mejoraron dentro de los primeros meses de tratamiento con reducción importante en los niveles de complemento sérico y de anticuerpos anti-DNA circulantes. (24)

Wagner-Weiner y col (25) reportaron siete niños tratados con mismo esquema, con presencia de actividad renal corroborado por biopsia renal la cuál presentaba altos valores de actividad y cronicidad, donde los resultados fueron muy

favorables, con mejoría de la depuración de creatinina a mayor de 80 cc por min, así como estabilización de los índices de cronicidad en cuatro de los niños corroborado por biopsia. Inmunosupresores fueron asociados con una mejor evolución en el grupo de alto riesgo, las diferencias se observaron incluso hasta después de 5 años de evolución.

Dosis altas de ciclofosfamida ( quimioterapia), esta asociada a disminución en la hematopoyesis así como en la disminución de formación de plaquetas, posterior a la administración de dosis moderadas y altas. Aun cuando la administración sea por tiempo prolongado, a altas dosis, no produce supresión progresiva en médula ósea, aunque un grado de supresión puede ocurrir con ciclofosfamida vía oral. Experiencia clínica ha demostrado que en aquellos pacientes con insuficiencia renal, la toxicidad del medicamento se incrementa. Esto se observa más en aquellos pacientes con una depuración de creatinina menor a 20 ml por min.

En aquellos pacientes tratados con ciclofosfamida, sin evidencia anterior de trastorno hematológico, tienden a presentar disminución de la cuenta leucocitaria a partir del 8avo a 14avo día, recuperándose sustancialmente a la tercera semana posterior a tratamiento. El último metabolito de la ciclofosfamida (mostaza fosforamida) ocasiona vómito 6 a 18 hrs después de la administración de la droga, por lo que se requiere de premedicación para este efecto colateral.

Disfunción gonadal es la consecuencia adversa más importante de los agentes alquilantes, particularmente la ciclofosfamida. La ciclofosfamida intravenosa se ha asociado a disminución en la función reproductora en mujeres con tratamiento oral, siendo la incidencia de más del 50%. (27) El efecto sobre el sistema

reproductor masculino no está bien documentado. Supresión de la función reproductora así como pérdida de la libido puede ocurrir. Teratogenesis es bien reconocida después de la administración de ciclofosfamida ya sea oral o intravenosa. En pacientes lúpicas quienes desconocían el estar embarazadas, se documentó paladar hendido, implantación baja de orejas, anomalías múltiples de ojos en sus recién nacidos. (28)

La complicación más frecuente del tratamiento con ciclofosfamida oral es la presencia de neoplasia, aumentando la incidencia cuando es más alta la dosis y por tiempo más prolongado. Estos ocurren dentro de los primeros cinco años de tratamiento. El más frecuente es el cáncer de vejiga, hasta en un 10% de los pacientes tratados por largos períodos con ciclofosfamida oral. (29)

Hasta el momento no hay guías establecidas para el régimen de tratamiento con inmunosupresores en pacientes lúpicos, pero es posible identificar algunas circunstancias en las cuales puede indicarse ciclofosfamida intravenosa como tratamiento de elección.

En aquellos pacientes con enfermedad renal activa con disminución de la función renal, con evidencia histológica así como pobre respuesta a tratamiento con esteroides, ciclofosfamida intravenosa pudiera ser el tratamiento de elección. Igualmente no hay una evidencia convincente de que la ciclofosfamida es el tratamiento de elección en aquellos pacientes con enfermedad renal mínima que no progresa en meses o años.

En aquellos pacientes con enfermedad extrarrenal, el uso de ciclofosfamida puede estar indicado por la evidencia de daño mediado por complejos inmunes o por presencia de autoanticuerpos. No es bien conocido su efecto en aquellos pacientes con trastornos de hipercoagulabilidad con oclusión vascular, ya que la anticoagulación es la terapia inicial y es mejor tolerada por los pacientes. En nuestra serie de nueve pacientes, tres pacientes con manifestaciones a nivel de SNC, fueron refractarios al tratamiento y un paciente tuvo deterioro neurológico durante el tratamiento con pulsos de ciclofosfamida.

## REFERENCIAS

- 1.- Tan EM, Cohen AS, Fries JF. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25:1271-77, 1982 .
- 2.- Rothfield N: Clinical features of SLE, in Kelley WN, Hays DE, Rudy S, Sledge CB. *Textbook of Rheumatology*. Philadelphia, WB Saunders, 1981.
- 3.- Budman DR, Steinberg AD: Hematologic aspects of current concepts. *Ann Intern Med* 86:220-29, 1977.
- 4.- Wallace C, Schaller JG, Emery H. Prospective study of childhood systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 21:599-600, 1978.
- 5.- Miceii LA, Moore ES, Systemic lupus erythematosus: A renal review with a pediatric perspective. *JAOA* 78:799-808, 1979.
- 6.- Garin EH, Shulman ST, Donnelly WH: Systemic course in childhood systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 20:669, 1979
- 7.- Wallace C, Striker G, Schaller JG : Renal histology and subsequent course in childhood systemic lupus erythematosus . *Arthritis Rheum* ;20:669, 1979.
- 8.- Morris MC, Cameron JS, Chantler C. Systemic lupus erythematosus with nephritis. *Arch Dis Child* 56: 779-83, 1981.
- 9.- Comerford FR, Cohen AF: Nephropathy of systemic lupus erythematosus: An assessment by clinical, light and electron microscopic criteria. *Medicine* 46:425-73, 1967.

- 10.- Yancey CL, Doughty RA, Athreya BH: Central nervous system involvement in childhood systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 24:1389-95,1981.
- 11.- Meislin AG, Rothfield N: Systemic lupus erythematosus in childhood: Analysis of 42 cases with comparative data of 200 adult cases followed concurrently. *Pediatrics* 42:37-49,1968.
- 12.- Cassidy JT, Sullivan DB, Petty RE: Lupus nephritis and encephalopathy: Prognosis in 58 children. *Arthritis Rheum* 20:315-22,1977
- 13.- Zeller W. Case records of Massachusetts General Hospital: *New Engl J Med* 225:549-52,1941.
- 14.- Kukla LF, Reddy C, Silkalns G. Systemic lupus erythematosus presenting as chorea. *Arch Dis Child* 53:345-47,1978.
- 15.- Herd JK, Medhi M, Uzendosky DM. Chorea associated with systemic lupus erythematosus: Report of two cases and review of literature. *Pediatrics* 61:308-15,1978.
- 16.- Sergent JS, Lockshin MD, Klompner MS. Central nervous system disease in systemic lupus erythematosus: Therapy and prognosis. *Am J Med* 58:644-54,1975.
- 17.- Feinglass EJ, Arnett FC, Dorsch CA. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. Diagnosis, clinical spectrum, and relationship to other features of the disease. *Medicine* 55:323-39,1976.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 18.- Caeiro F, Michielson FMC, Bernstein R. Systemic lupus erythematosus in childhood. *Ann Rheum Dis* 40:325-331, 1981.
- 19.- Dubois EL, Wierchowicki M, Cox BB. Duration and death in systemic lupus erythematosus: Analysis of 249 cases. *JAMA* 227: 1399-1402, 1974.
- 20.- Nepom BS, Schaller JG. Childhood systemic lupus erythematosus. *Progress in clinical rheumatology* vol I: 33-69.
- 21.- Felson DT, Anderson J: Evidence for the superiority of immunosuppressive drug prednisone over prednisone alone in lupus nephritis. *N Engl J Med*, 24:1528-30, 1984
- 22.- Fries JF, Sharp GC, Mc-Devitt HO: Cyclophosphamide therapy in Systemic lupus erythematosus and polymyositis. *Arthritis Rheum*, 16:154-62, 1973.
- 23.- Gershwin MD, Goetzl EJ, Steinberg AD: Cyclophosphamide: use in clinical practice. *Ann Intern Med* 80:531-540, 1974.
- 24.- Du LTH, Vidailhet MJ, Wechsler B: Interet des bolus de cyclophosphamide dans les maladies systemiques graves. *La Presse Medicale* 11:524-27, 1988.
- 25.- Wagner-Weiner L, Aronson AJ, Magilavy DB: Treatment of childhood lupus nephritis with intravenous pulse cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 30(Suppl):81, 1987.
- 26.- Cupps TR, Fauci AS: The Vasculitide. In Smith Jr, LH, (ed). *Major problems in Internal Medicine*, vol 21. Philadelphia, WB Saunders Co, 1981.



- 27.- Balow JE, Austin III, HA, Tsokos GC. Lupus nephritis .Ann Int Med; 106:79-94,1987.
- 28.- Kirshon B, Wasserstrum N, Willis R: Teratogenic effects of first trimester cyclophosphamide therapy.Obstet Gynecol;72:462'64,1988.
- 29.- Pedersen-Bjergaard J, Ersboll J, Hansen VL:Carcinoma of the urinary bladder after treatment with cyclophosphamide for non-Hodking's lymphoma. New Engl J Med;318:1028-32,1988.
- 30.- McCune WJ, Fox D.Intravenous Cyclophosphamide Therapy of Severe SLE.Rheum Dis Clinics of North America;15(3):455-77,1989.