

11244

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
I.S.S.S.T.E.  
SUBDIVISION GENERAL MEDICA  
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

EVOLUCION DE PACIENTES CON NEFROPATIA  
LUPICA POSTERIOR AL TRATAMIENTO CON  
PULSOS DE CICLOFOSFAMIDA INTRAVENOSA

2005

**TESIS DE POSGRADO**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

**SUBESPECIALIDAD EN REUMATOLOGIA**

P R E S E N T A :

**DR. FEDERICO GUILLERMO AREVALO MARTINEZ**

ASESOR DE TESIS: DRA. LILIA ANDRADE ORTEGA



**SSSTE**

MEXICO, D. F.

OCTUBRE DEL 2001



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 esta 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.

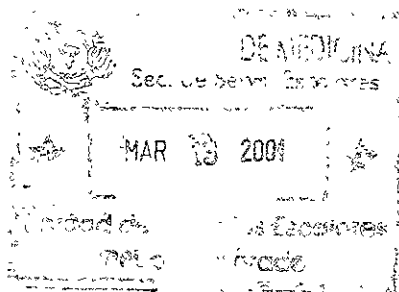


Dr. Luis Padilla Sanchez  
Sub Director de Enseñanza e Investigación

Dra. Fedra Irazoque Palazuelos  
Profesor Titular del Servicio de Reumatología

Dra. Lilia Andrade Ortega  
Asesor de Tesis

Dr. Federico Guillermo Arévalo Martínez  
Investigador



## INDICE .

Resumen en Español

Resumen en Inglés

Introducción

Material y Método

Resultados

Discusión

Conclusiones

Bibliografía

**EVOLUCION DE PACIENTES CON NEFROPATIA LUPICA POSTERIOR AL  
TRATAMIENTO CON PULSOS DE CICLOFOSFAMIDA INTRAVENOSA**

**Dr.Federico Guillermo Arévalo Martínez**

**SERVICIO DE REUMATOLOGIA**

**CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**

**EVOLUCION DE PACIENTES CON NEFROPATIA LUPICA(NL) POSTERIOR AL TRATAMIENTO CON PULSOS DE CICLOFOSFAMIDA INTRAVENOSA (CFM IV).**

**Objetivos:**Determinar el porcentaje de respuesta o falla al tratamiento en pacientes con NL tratados con esquema completo de CFM IV y determinar que factores pudieran influir en las mismas.

**Material y Métodos:**Este fue un estudio observacional de 18 pacientes con NL.Se evaluaron variables demográficas , clínicas , de laboratorio , histológicas y relacionadas al tratamiento. Se determinó remisión o no respuesta según criterios establecidos. Para el análisis estadístico se utilizò el análisis de varianza y la prueba de chi cuadrada.

**Resultados:**16 pacientes eran mujeres y 2 hombres , con edad promedio de 38.4 años. Nueve pacientes no respondieron al tratamiento (6 con NL IV y 3 con NL Vb). Al comparar los 2 grupos se encontró que los pacientes que no respondieron tenían niveles mas altos de: creatinina sèrica, proteinuria en orina de 24 horas , colesterol (P 0.001) y de índice de cronicidad . Un mayor número de pacientes eran hipertensos y el retraso en el inicio del tratamiento fue mayor .

**Conclusiones:**En nuestros pacientes el porcentaje de remisión fue menor que el reportado en la literatura. Son factores de pronóstico adverso, la hipertensión arterial , nivel altos de creatinina sèrica,hipercolesterolemia,mayor índice de cronicidad y retraso en el inicio del tratamiento.

**Outcome of patients with Lupus Nephritis (NL) after treatment with pulses intravenous cyclophosphamide (IV CYC) .**

**Objective:**To determine remission or lack of response to therapy in patients with LN treated with complete course of IV CYC and identify if demographic,clinical,laboratory or histologic features were associated with remission or failure to treatment.

**Material and Methods:**This was an observational study of patients with LN treated with complete course of IV CYC according to NIH (National Institute of Health) guidelines between 1992 and 2000 and followed up thereafter in our Rheumatology service.Demographic,clinical,laboratory,renal biopsy and therapy related variables were recorded.Remission and lack of response to treatment were determined according to established criteria.For statistical analysis chi-square test and univariate analysis were performed.

**Results:**Eighteen patients (sixteen females and two males , median age 34.8 years) were enrolled in the study.Nine patients did no respond to treatment ( 6 with LN IV and 3 with LN Vb ) . Creatinine level , hypertension , high chronicity index , 24 hours urinary protein , cholesterol and delay of therapy from onset of nephritis were associated with no response to treatment.

**Conclusion:**In our patients , remission rate was smaller than published data. Based on the literature we found that factors associated with no response to treatment were creatinine level,cholesterol , proteinuria and delay of therapy . Interestingly , cholesterol level was higher in non responders.

## INTRODUCCIÓN .

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune que afecta muchos sistemas del organismo. El diagnóstico de LES deberá hacerse en base a la clínica con apoyo de pruebas de laboratorio<1>. Dentro de las manifestaciones del LES , la nefritis es una de las mas importantes causas de morbi-mortalidad.

El diagnóstico de Nefropatía Lúpica (NL) Incluye la presencia de proteinuria persistente de mas de 0.5 grs por dia o mas de 3+ en las tiras reactivas convencionales para detectar albúmina, cilindros celulares de células rojas, de hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos, así como disminución de mas de un 30% en la depuración de creatinina (D Cr).

Histológicamente la NL se clasifica como clase I a V, según clasificación por la Organización Mundial para la Salud (OMS) <2>.

Los estudios realizados por los Institutos Nacionales de Salud (INH) han demostrado que el tratamiento con cursos prolongados (30 meses) con ciclofosfamida intravenosa (CFM IV) aumenta la supervivencia renal, demostrandose un mejor resultado con este esquema de tratamiento que con cursos cortos ( 6 meses) de CFM IV <5>.

Los estudios han mostrado que la morfología renal puede predecir el pronóstico renal a largo plazo. Los pacientes con NL clase II tienen un más alto porcentaje de supervivencia que aquellos con NL clase III o clase IV <3>.

Además de la NL , se ha demostrado que los índices de actividad y de cronicidad son importantes desde el punto de vista pronóstico y terapéutico <4>. Los estudios han demostrados que otros factores de pronóstico adverso son la elevación de la



creatinina sèrica , el retraso en la terapia desde el diagnóstico de nefritis y una edad joven al momento del diagnóstico de la Nefropatía Lúpica. Además , la raza negra, la hipertensión arterial, el síndrome nefrótico persistente , son todos asociados a un pronóstico adverso y un alto riesgo de progresión renal <7> .

Es importante conocer cuantos pacientes no responden al tratamiento con esquema completo con pulsos de CFM IV y cuales son los factores pudieran influir.

La toxicidad y los efectos secundarios de la CFM IV son factores limitantes e incluyen nauseas, vómitos, alopecia, supresión de médula òsea, insuficiencia gonadal, cistitis hemorrágica y desarrollo tardío de malignidad <6>. Los diferentes estudios evidencias las limitaciones del tratamiento con CFM y la necesidad de evaluar esquemas de tratamiento alternativos <8>.

## MATERIAL Y METODOS .

Se revisaron un total de 212 expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico, los cuales fueron vistos en la consulta externa de Reumatología en los últimos 10 años. De estos, 89 expedientes clínicos correspondían a pacientes con Nefropatía Lúpica, los cuales 18 completaron esquema completo con pulsos de ciclofosfamida intravenosa , los cuales son el objeto del presente estudio.

Los siguientes datos fueron registrados para cada pacientes al momento del diagnóstico de la Nefropatía Lúpica: edad, sexo, edad al momento del diagnóstico de lupus eritematoso sistémico , manifestaciones clínicas (articulares, serositis, hematológicas, neurológicas, mucocutaneas y vasculitis); al inicio del tratamiento se evaluò: colesterol, triglicéridos, creatinina sèrica , proteinuria de 24 horas y el sedimento urinario. Además se registrò el tiempo desde el diagnóstico de nefritis hasta la biopsia , el tiempo desde el diagnóstico de nefritis hasta el inicio del tratamiento y el tiempo en que se alcanzò la remisión . Se realizó biopsia renal a todos los pacientes y se clasificò la Nefropatía Lúpica según la Organización Mundial para la Salud y se determinò el índice de actividad y cronicidad .

La ciclofosfamida se administro según esquema propuesto por los Institutos Nacionales de Salud (6 pulsos mensuales seguidos por pulsos trimestrales, hasta totalizar 30 meses).

La manera de administración fue la siguiente:

1. Se hidratò al paciente con solución glucosada 500 ml previo a la administración del pulso.
2. Se administrò MESNA a una dosis equivalente a la de ciclofosfamida previo a la administración del pulso.
3. La dosis utilizada de ciclofosfamida fuè de 0.5 a 1gr/m<sup>2</sup> de superficie corporal . Esta dosis fue modificada de acuerdo a la depuración de creatinina y al número total de leucocitos. Se administrò en 250 ml de solución fisiológica por un tiempo de 1 hora.
4. Se administrò antiemético (ondansetron 8 mgs) intravenoso previo y posterior a la ciclofosfamida.
5. Se citò al paciente cada mes durante los primeros 6 meses de tratamiento y posteriormente cada 3 meses , evaluándose , previo a la administración de cada pulso , biometría hemática completa y depuración de creatinina en orina de 24 horas , para ajuste de la dosis de CFM IV de acuerdo a resultados.

## RESULTADOS .

De los 18 pacientes estudiados 16 fueron mujeres y 2 hombres, con una edad promedio de 34.8 años ( rango de 16 a 53 años) . La edad promedio al diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico fue de 25.9 años ( rango de 10 a 46 años ) y la edad promedio al momento de la nefritis Lúpica fue de 28.1 años ( rango de 13 a 46 años). Nueve de los 18 pacientes (50%) alcanzaron la remisión y 9 pacientes (50%) no respondieron al tratamiento. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos con relación a la edad al momento del diagnóstico de lupus eritematoso sistémico , edad al diagnóstico de nefritis , manifestaciones mucocutaneas , hematológicas , articulares , serositis y vasculitis. Ningún paciente de los dos grupos presentó manifestaciones neurológicas. De los pacientes que remitieron 4 (44.4%) tuvieron hipertensión arterial diagnosticada al mes posterior al diagnóstico de nefritis en comparación a 7 (77.7%) del grupo de pacientes que no respondieron , aunque no hubo diferencias significativas. Los pacientes que no respondieron al tratamiento tuvieron niveles más altos de colesterol (media de 253.4) comparado con los que alcanzaron la remisión (media de 180) y fue estadísticamente significativo (P 0.001). Así mismo, el nivel de triglicéridos fue más alto en el grupo de pacientes que no respondieron al tratamiento (114.1 VS 164 ) como lo fue la creatinina sérica (media de 1.7 VS 0.8) y la proteinuria en orina de 24 horas (2.9 VS 1.53). En el grupo de pacientes que no respondieron , la media en la depuración de creatinina fue menor (45.7 VS 63.7; P 0.31) .

De los pacientes que respondieron al tratamiento , la media de tiempo en alcanzar la remisión fue de 15.8 meses con un rango de 11-22 meses. Todos los pacientes

tenían datos de sedimento urinario activo. De los pacientes estudiados, 4 tenían Nefropatía Lúpica clase III , y todos respondieron al tratamiento (media de actividad de 4 y media de cronicidad de 2.75), 10 tenían Nefropatía Lúpica clase IV (4 alcanzaron la remisión, con un índice de actividad promedio de 5.75 y un índice de cronicidad promedio de 3.75 y , 6 no tuvieron respuesta , con un índice de actividad promedio de 7 y un índice de cronicidad promedio de 6 ) ; los otros 4 pacientes tenían Nefropatía lúpica clase Vb (1 del grupo de pacientes que alcanzó la remisión y 3 que no respondieron al tratamiento). La proporción de pacientes con un índice de cronicidad mayor de 6 fue mayor en el grupo de pacientes que no respondieron al tratamiento . El seguimiento de los pacientes fue de 1-48 meses, con un promedio de 21 meses de seguimiento .

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

## DISCUSION .

En este estudio se examinò el resultado de un grupo de pacientes con Nefropatía Lúpica III , IV y Vb tratados con esquema completo con pulsos de cilofosfamida intravenosa según esquema de los Institutos Nacionales de Salud . Nueve de los pacientes (50%) alcanzaron la remisión y nueve (50%) no tuvieron respuesta al tratamiento , dos de los cuales progresaron a enfermedad renal terminal requiriendo tratamiento sustitutivo con diálisis peritoneal.

En el estudio se examinaron variables clínicas , bioquímicas e histológicas al momento de la biopsia renal , así como variables relacionadas al tratamiento.

El nivel de creatinina sèrica , el retardo en iniciar la terapia desde el diagnóstico de nefritis , una edad temprana al diagnóstico de nefritis y un índice de cronicidad alto han sido reportados a ser predictivos. En el presente estudio , un nivel de creatinina elevado , una proteinuria más intensa y un retardo en el inicio de la terapia desde el diagnóstico de nefritis , así como un índice de cronicidad alto se asociò con una pobre respuesta al tratamiento , además de un mayor descenso en la depuración de creatinina. La hipertensión arterial fue más frecuente en el grupo de pacientes quienes no alcanzaron la remisión ; también , los niveles de colesterol fueron más elevados en este grupo y fue estadísticamente significativo. Los pacientes con Nefropatía Lúpica clase III fueron los que tuvieron un mejor resultado , que , a su vez, se asociò con un índice de actividad y cronicidad menor. La falta de respuesta en los pacientes con Nefropatía Lúpica clase IV se asociò con un mayor índice de cronicidad. Los pacientes con Nefropatía lúpica

clase Vb con lesiones proliferativas difusas tuvieron una mala respuesta al tratamiento.

Del grupo de pacientes que tuvieron buena respuesta , el tiempo en alcanzar la remisión fue de 15.8 meses , comparado a los 11 meses descritos en la literatura.

### **CONCLUSIONES.**

De los resultados del presente estudio se puede concluir lo siguiente:

- 1.La Nefropatía lúpica afecta a personas jóvenes con una edad promedio de 34.8 años.
- 2.Solo la mitad de los pacientes tuvieron una buena respuesta al tratamiento con esquema completo con pulsos de ciclofosfamida.
- 3.Aquellos pacientes en quienes se retarda el inicio dela terapia , tienen altos índices de cronicidad , niveles de creatinina sèrica elevados , proteinuria en orina de 24 horas más intensa y una depuración de creatinina más baja , tuvieron una respuesta desfavorable al tratamiento.
- 4.La hipercolesterolemia fue más frecuente en el grupo de pacientes que fallaron a responder al tratamiento (siendo estadísticamente significativo) .
- 5.Los pacientes con Nefropatía Lúpica clase Vb con lesiones proliferativas difusas tuvieron una mala respuesta al tratamiento.
- 6.Ei porcentaje de pacientes con Nefropatía Lúpica clase IV y clase Vb con lesiones proliferativas difusas fue mayor en el grupo de pacientes que no respondieron.

clase Vb con lesiones proliferativas difusas tuvieron una mala respuesta al tratamiento.

Del grupo de pacientes que tuvieron buena respuesta , el tiempo en alcanzar la remisión fue de 15.8 meses , comparado a los 11 meses descritos en la literatura.

### **CONCLUSIONES.**

De los resultados del presente estudio se puede concluir lo siguiente.

- 1.La Nefropatía lúpica afecta a personas jóvenes con una edad promedio de 34.8 años.
- 2.Solo la mitad de los pacientes tuvieron una buena respuesta al tratamiento con esquema completo con pulsos de ciclofosfamida.
- 3.Aquellos pacientes en quienes se retarda el inicio dela terapia , tienen altos índices de cronicidad , niveles de creatinina sèrica elevados , proteinuria en orina de 24 horas más intensa y una depuración de creatinina más baja , tuvieron una respuesta desfavorable al tratamiento.
- 4.La hipercolesterolemia fue más frecuente en el grupo de pacientes que fallaron a responder al tratamiento (siendo estadísticamente significativo) .
- 5.Los pacientes con Nefropatía Lúpica clase Vb con lesiones proliferativas difusas tuvieron una mala respuesta al tratamiento.
- 6.El porcentaje de pacientes con Nefropatía Lúpica clase IV y clase Vb con lesiones proliferativas difusas fue mayor en el grupo de pacientes que no respondieron.



## BIBLIOGRAFÍA .

- 1 E. Tan, et al The 1982 revised criteria for the classification of SLE Arthritis Rheum 25: 1271-1277,1995.
- 2.G.B .Appel, et al .Long-term follow-up of patients with lupus nephritis.A study based on the classification of the World Health Organization. Am J Med 83:877,1987.
- 3.J.L .Pablos, et al Remission of Lupus Nephritis with Cyclophosphamide and Late Relapses Following Therapy Withdrawal.Scandinavian J Rheumatology 1994, 23: 142-144 .
- 4.A. Valeri, et al. Intravenous pulse cyclophosphamide treatment of severe lupus nephritis. a prospective five year study. Clinical Nephrology 1994, Vol 42 No.2: 71-78 .
- 5.H. Austin et al . Natural History and Treatment of Lupus Nephritis. Seminars in Nephrology, Vol. 19, No.1, 1999:2-11.
- 6.P.J. Colon et at. Clinical, biochemical and pathological predictors of poor response to intravenous cyclophosphamide in patients with proliferative lupus nephritis.Clinical Nephrology 1996, Vol. 46 No. 3:170-175.
- 7.John P.A. Ioannidis, et al. Remission, relapse, and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. Kidney International, 2000, Vol. 57:258-264.
- 8.Elena Ciruelo, et al.Cumulate rate of relapse of lupus nephritis after successful treatment with cyclophosphamide. Arthritis and Rheumatism 1996, Vol. 39 No. 12,2028-2034.

VARIABLES	respondieron (n=9)	no respondieron(n=9)	P
edad (años)	18-49 (34.4)	16-53(33.3)	ns
sexo(femenino)	16	16	ns
edad al momento del LES(años)	13-36(26.1)	12-46(27.89)	ns
edad al momento de la NL(años)	13-37(28.4)	12-46((27.8)	ns
manifestaciones mucocutaneas(no. de casos)	8	9	ns
articulares	8	7	ns
serositis	1	2	ns
vasculitis	0	3	ns
hipertension arterial	4	7	ns
hiperazoemia	1	6	ns
hipercolesterolemia(mg/dl)	138-253(180)	146-302(253)	s
hipertrigliceridemia(mg/dl)	64-217(144.9)	87-451(164)	ns
proteinuria de 24 horas(gr/dia)	0.35-5.5(1.53)	0.32-8.1(2.9)	ns
depuración de creatinina(ml/min)	40-108(63.7)	22-101(45.7)	ns
anemia(no. de casos)	1	3	ns
leucopenia	1	1	ns
linfopenia	3	4	ns
trombocitopenia	0	0	ns
tiempo retraso tratamiento(meses)	1-24(5.6)	1-36(10.3)	ns
NL clase III(No.de casos)	4	0	ns
NL clase IV	4	6	ns
NL clase Vb	1	3	ns
índice de actividad(media)	5.2	5.8	ns
índice de cronicidad(media)	2.8	5.3	ns
tiempo de remision(meses)	11-22(15.8)		

