

Tratamiento inmunosupresor en pacientes con glomerulonefritis lúpica. Revisión de eventos adversos

Juan M. Miranda Limón, Lucero Mendoza y Miguel A. Saavedra

Departamento de Reumatología. Unidad Médica de Alta Especialidad Dr. Antonio Fraga Mouret. Centro Médico Nacional La Raza. IMSS. México DF. México.

El pronóstico de la nefritis lúpica ha mejorado notablemente en las últimas décadas, debido al mejor conocimiento de la patogenia e historial natural de la enfermedad, mejores esquemas terapéuticos y a la disponibilidad de nuevos fármacos para las enfermedades intercurrentes. La ciclofosfamida (CFM) se considera aún la mejor alternativa terapéutica inicial para la nefritis proliferativa, si bien aún existe controversia en relación al mejor esquema de dosificación, duración del tratamiento y terapia de mantenimiento después de la inducción. Sin embargo, para el médico y el paciente son motivo de gran preocupación la presencia de eventos adversos tales como las infecciones graves, neoplasias o amenorrea permanente. Para los casos resistentes al tratamiento, se pueden considerar nuevos inmunosupresores y agentes immunoablativos, análogos de nucleósidos y terapia biológica. En todos estos casos, sin embargo, será necesario contar con estudios a largo plazo que verifiquen que estos nuevos tratamientos, con satisfactoria respuesta inicial, mantengan la respuesta y con menores efectos secundarios.

Palabras clave: Nefritis lúpica. Ciclofosfamida. Eventos adversos.

Immunosuppressive treatment in patients with lupus glomerulonephritis. Review of adverse events

The prognosis of lupus nephritis has improved significantly over the past few decades. This has been partly contributed to by a better understanding of the

natural history of the disease, improved treatment regimens, and the use of adjunctive treatments. Despite the development of new modalities, cyclophosphamide (CYC) remains the preferred initial treatment for severe proliferative lupus nephritis. Controversies continue about the best route, dosage, and duration of CYC treatment. However, adverse events as major infections, neoplasia and permanent amenorrhea, remain as a great concern for physicians and patients. For recalcitrant disease, new immunosuppressive and immunomodulating agents, nucleoside analogues and the biological response modifiers can be considered. New treatments directed against more specific targets may theoretically be associated with higher efficacy and lower toxicity. Long-term studies are needed with new treatments to verify this assumed lower toxicity.

Key words: Lupus nephritis. Cyclophosphamide. Adverse events.

Introducción

La enfermedad renal es una manifestación frecuente del lupus eritematoso sistémico (LES). La nefritis lúpica tiene diversas manifestaciones y su curso es variable, dependiendo de la clase histopatológica y de otros factores pronósticos como la edad de inicio, la creatinina inicial y la presencia de hipertensión arterial. En los factores histológicos se acepta que la glomerulonefritis (GN) clase IV (proliferativa difusa) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) constituye la forma más grave de la nefritis lúpica, particularmente cuando se acompaña de manifestaciones importantes de actividad como la necrosis fibrinoide, medias lunas celulares o microangiopatía trombótica, o con datos de lesiones crónicas irreversibles como la esclerosis glomerular y la fibrosis intersticial. La sobrevida de los pacientes con nefritis lúpica ha mejorado notablemente en los últimos años, sin embargo aún continúa el debate acerca de la mejor opción de tratamiento. La controversia obedece a la falta de buenos estudios clínicos controlados con un tamaño de la muestra adecuado. La literatura médica está llena de estudios no controlados, con un número insuficiente

Correspondencia: Dr. J.M. Miranda Limón.
Departamento de Reumatología.
Hospital del Especialidades. Centro Médico Nacional La Raza.
Instituto Mexicano del Seguro Social.
Seris y Zaachila, Colonia La Raza.
Azcapotzalco 02990. México DF. México.
Correo electrónico: jmmllimon@prodigy.net.mx

Manuscrito recibido el 15-9-2005 y aceptado el 29-9-2005.

ciente de casos, de análisis retrospectivos y series de casos sin que permitan alcanzar conclusiones definitivas. La mayoría de los estudios están diseñados para analizar la eficacia de los esquemas terapéuticos propuestos, con descripciones en ocasiones superficiales de los efectos secundarios. La toxicidad de los esteroides y/o inmunosupresores que se emplean en el tratamiento de la complicación renal del lupus puede ser un factor determinante en el pronóstico. Un número significativo de los pacientes que fallece se debe a complicaciones infecciosas de la terapéutica empleada, además del impacto en la calidad de vida por complicaciones tales como la amenorrea o la necrosis avascular. Por este motivo, en la presente revisión se propuso analizar la frecuencia y gravedad de las complicaciones de la terapia inmunosupresora en los pacientes con GN lúpica.

Frecuencia de eventos adversos

Pocos trabajos analizan específicamente las complicaciones del tratamiento en los pacientes con nefritis lúpica grave. Además, hay diversos esquemas terapéuticos, el número de pacientes en ocasiones es limitado y el tiempo de seguimiento corto. Algunos reportes cuentan con un número adecuado de pacientes y suficiente tiempo de seguimiento, sin embargo, se trata de estudios retrospectivos con lo limitante que esto supone. Todo lo anterior dificulta realizar un análisis preciso. Por lo anterior y para facilitar su comprensión, inicialmente se hará una breve descripción del estudio en cuestión y de la frecuencia de eventos adversos reportados. Finalmente, se hará una descripción de situaciones especiales, tales como la menopausia prematura y el riesgo de desarrollar neoplasias.

Ciclofosfamida

El tratamiento de la nefritis lúpica con ciclofosfamida (CFM) se ha sostenido por el grupo de NIH¹ desde hace varios años. En 1992, Boumpas et al² reportaron en *Lancet* la descripción de 65 pacientes con un seguimiento promedio de 2,5 años. Compararon los pulsos mensuales con metilprednisolona (MP) durante 6 meses (25 pacientes), pulsos mensuales de CFM por 6 meses (20) y pulsos mensuales de CFM durante 6 meses seguidos por pulsos trimestrales durante 2 años. La frecuencia de eventos adversos fue de 48, 70 y 80%, respectivamente. La presencia de infecciones graves (0/1/1 en cada grupo) o los episodios de herpes zoster (3/2/1) fueron poco frecuentes y no estuvieron relacionados con alguna forma especial de terapia. Un caso con CFM en ciclo largo desarrolló una neoplasia (carcinoma cervical *in situ*). Como era de esperar, la presencia de amenorrea prematura fue más frecuente en las pacientes con ciclo

largo de CFM: 5 de 13 pacientes frente a 3 de 16 con ciclo corto. Se observaron además osteonecrosis (3/3/4) y cataratas (6/5/3) en los 3 grupos de tratamiento sin diferencia significativa entre ellos. En ningún caso hubo cistitis hemorrágica.

En 1996, Dawisha et al³, del grupo de Bethesda, analizaron el empleo de CFM en forma de bolos mensuales por vía oral en 12 pacientes (11 con GN y uno con trombocitopenia) con un seguimiento de 6 meses; la dosis fue de 0,5 a 1 g/m². Los efectos adversos fueron náuseas en 7 pacientes, uno tuvo vómitos constantes que obligó a la suspensión del tratamiento; hubo además infecciones intercurrentes en 2 pacientes. En un editorial respecto a este trabajo, el Dr. McCune⁴ cuestiona si la administración oral de la CFM complicada por vómito pueda conducir a confusión respecto a la cantidad del medicamento absorbido, además de la incomodidad para el paciente por el estado nauseoso, e indica que el tratamiento debe ser considerado sólo como de investigación.

En el trabajo de Bono et al⁵, se incluyó un número significativo de pacientes (110) y con seguimiento a largo plazo (15,5 años). Sin embargo, ninguno de estos pacientes recibió CFM intravenosa (i.v.) como terapia de inducción; la mayoría recibieron azatioprina (AZA) después del tratamiento inicial con esteroides por vía oral. Aunque este tratamiento es el recomendado por la escuela de Londres, no es el generalmente aceptado para el tratamiento de las formas proliferativas de la GN lúpica (70 pacientes en el reporte de Bono et al tenían clase III o IV de la OMS), por lo que al excluir la CFM i.v. como terapia de inducción se deja fuera del análisis una de las formas más frecuentes de tratamiento de esta manifestación del lupus, lo cual representa una limitación a pesar del número de pacientes y del tiempo de seguimiento. En este estudio se encontró una frecuencia de eventos adversos de 61%. En total 54 pacientes tuvieron complicaciones, y hubo 68 complicaciones graves (1-4 por paciente); 12 pacientes fallecieron a consecuencia de las complicaciones. En 18 pacientes hubo infecciones bacterianas graves, 14 tuvieron herpes zóster, en 18 hubo trombosis, 6 con neoplasias, 6 con necrosis avascular y 3 con fractura por osteoporosis. Además, debe destacarse que de los 110 pacientes analizados, 40 fallecieron durante el seguimiento de 15 años, 10 por sepsis y 5 por sepsis y actividad sistémica del lupus, por enfermedad isquémica cardíaca y 3 por linfoma.

El grupo del NIH reportó en 1991 un estudio en el que se demostró que el tratamiento con pulsos de CFM, sola o en combinación con MP, era superior a la MP sola para inducir la respuesta renal. En ese mismo estudio se demostró que la terapia de combinación era superior a la CFM sola; sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas en un seguimiento a 3,5 años¹. Illei et al⁶, del mismo grupo, reportaron

en el 2001 un seguimiento a largo plazo de los pacientes que participaron en estos regímenes terapéuticos, así como una descripción de la morbilidad y mortalidad. Se analizaron 82 pacientes: 27 con CFM, 28 con terapia combinada y 27 con MP. La frecuencia de eventos adversos fue del 28,5, 28 y 18,3%, respectivamente. Sesenta y cinco pacientes completaron el seguimiento promedio de 11 años, en éstos la frecuencia de eventos adversos fue similar en los grupos de CFM y de terapia combinada (el 32,9 y el 35,2%). Al final del seguimiento a largo plazo, no hubo diferencia en ambos grupos en la frecuencia de infecciones graves (7/21 en CFM sola frente a 9/20 en terapia combinada), amenorrea prematura (9/16 frente a 10/18) o efectos tóxicos secundarios al empleo de MP: necrosis avascular (6/21 frente a 6/20), osteoporosis (4/18 frente a 6/20) o hiperlipidemia (7/20 frente a 8/19). Se encontró enfermedad isquémica cardíaca en 4/19 pacientes del grupo de terapia combinada y en 1/19 del grupo de CFM; esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Este trabajo, sin embargo, ameritó una crítica editorial en el mismo número de la revista en que se publicó⁷. El autor de este editorial argumentó que al hacer el análisis a largo plazo de la sobrevida de los pacientes, ésta no difirió significativamente en el grupo que recibió CFM sola en comparación con el grupo de CFM más MP en relación con el riesgo de muerte o de enfermedad renal terminal y estableció que, aunque Illei et al indicaron que la terapia combinada no añadía toxicidad adicional, 3 pacientes que recibieron MP i.v. en el estudio original desarrollaron broncoespasmo agudo, y un número indeterminado de pacientes tuvo edema laríngeo. Lewis recomienda ser cauto antes de adoptar este protocolo como el tratamiento estándar para los pacientes con nefritis lúpica.

La frecuencia de eventos adversos fue de 69,1% (38 de 55 pacientes) en el trabajo reportado por Mok et al⁸ en el 2002. Este trabajo se realizó para estudiar el desenlace y factores pronósticos de la GN proliferativa difusa y consistió en la administración de prednisona 1 mg/kg/día durante 6 a 8 semanas, con reducción gradual hasta una dosis de mantenimiento de 5 a 10 mg/día, más CFM por vía oral (1-2 mg/kg/día) durante 6 a 9 meses, seguida de AZA a dosis de 50 a 100 mg/día. Fueron 55 pacientes, 89% de los cuales alcanzaron la remisión completa a los 12 meses, 62,8% permanecieron en remisión a los 5 años. Los predictores de recaída incluyeron incremento en la concentración de creatinina sérica, índice de actividad elevado y menor dosis de CFM. Los efectos adversos en los 38 pacientes que los presentaron tuvieron la siguiente distribución: amenorrea en 20 (oligomenorrea en 47), herpes zóster en 10, infección grave en 6 y cistitis hemorrágica en 2.

El estudio de nefritis de Euro-Lupus⁹ fue un trabajo multicéntrico con distribución al azar que comparó una dosis mayor de CFM i.v. (8 pulsos en 12 meses) con

un régimen de dosis menor (6 pulsos quincenales de 500 mg) en pacientes con nefritis lúpica proliferativa. Se utilizó AZA (2 mg/kg/día) como terapia de mantenimiento al terminar la CFM en ambos brazos de tratamiento; se estudiaron 90 pacientes con un seguimiento promedio de 3,4 años. La eficacia fue similar, y no se encontró una probabilidad significativa de falla al tratamiento o de recaídas renales en el grupo con dosis menor. Con el esquema de dosis baja, el 59% de los pacientes tuvo eventos adversos en comparación con el 64,4% de los pacientes con dosis alta. Hubo 7 episodios de infecciones graves en los pacientes con dosis baja de CFM i.v. frente a 17 en el grupo de dosis alta. Se determinó el riesgo de infección severa en 0,50, que fue similar para ambos grupos, al igual que la presencia de eventos adversos hematológicos y gonadales (definida éste como la ausencia prolongada de la menstruación en mujeres premenopáusicas). Este estudio sugiere que una menor duración y dosis reducida de terapia de inducción con CFM, seguida de AZA como mantenimiento, es un régimen efectivo para el tratamiento de la nefritis lúpica y con menor toxicidad. Sin embargo, en este estudio se incluyeron pacientes con diferentes clases histológicas y muchos de ellos tenían una enfermedad renal moderada, por lo que los resultados no se pueden extrapolar a pacientes de alto riesgo como los que presentan GN proliferativa difusa o daño en la función renal al ingresar el protocolo terapéutico. Además, el seguimiento fue corto por lo que aún es incierto si estos regímenes menos intensos de CFM permanecerán efectivos a largo plazo¹⁰. El grupo de Euro-Lupus publicó recientemente un seguimiento a largo plazo del trabajo anterior, en el cual, sin embargo, no se hace una descripción de eventos adversos¹¹.

En relación con el tratamiento con CFM i.v., es pertinente hacer notar el estudio de Liang et al¹², quienes demostraron que en los pacientes con insuficiencia renal de reciente instalación uno de los factores de recuperación es el empleo de CFM a dosis altas, y que a pesar de que este tratamiento se asoció a una mayor frecuencia de infecciones, el análisis de regresión logística no mostró que la CFM ni las infecciones estuvieran estadísticamente asociadas a la mortalidad. En la tabla 1 se presenta la frecuencia de eventos adversos en los diversos estudios, controlados y no controlados, en los que se emplea la CFM-IV para nefritis lúpica.

Tratamientos alternativos

Micofenolato de mofetilo

Se han reportado diversos estudios en la bibliografía que sugieren la eficacia y tolerancia de micofenolato de mofetilo (MMF) en el tratamiento de la nefritis lúpica. La justificación para este tratamiento se fundamenta en

TABLA 1. Frecuencia de eventos adversos relacionados con el empleo de ciclofosfamida en los pacientes con nefritis lúpica en estudios controlados y no controlados

Eventos adversos	Estudios no controlados ^a n = 109 (%)	Estudios controlados ^b n = 116 (%)
Infecciones graves	14 (14,1)	22 (18,9)
Herpes zoster	24 (24,2)	14 (12)
Trombosis	18 (18,1)	2 (1,7)
Amenorrea prematura	20 (20,2)	18 (15,5)
Neoplasia	6 (6)	0
Leucopenia, aplasia medular	0	12 (10,3)
Necrosis avascular	6 (6)	8 (6,8)
Retraso en el crecimiento	2 (2)	0
Cistitis hemorrágica	2 (2)	0
Muerte	13 (13,1)	7 (6)

^aEstudios no controlados: información de Bono et al⁵, Mok et al^{6,10}.

^bEstudios controlados: información de Illei et al⁶, Houssiau et al^{9,11}.

su adecuado perfil como un agente inmunosupresor para la prevención del rechazo de injerto, así como en los estudios de los modelos murinos de lupus que han reportado mejoría de la función renal y de la supervivencia de los animales al compararlo con placebo¹³. Algunos estudios no controlados y series de casos han demostrado la eficacia de MMF en el tratamiento del lupus renal y no renal refractario al tratamiento inmunosupresor convencional¹⁴. En contraste, se realizó un estudio controlado, con distribución al azar, para comparar MMF con CFM oral seguida de AZA en pacientes con nefritis lúpica proliferativa, el cual mostró a los 12 meses una eficacia similar para ambos esquemas¹⁵. El seguimiento a 36 meses mostró un mayor número de recaídas renales en el grupo de MMF¹⁶. En una revisión de MMF en la GN lúpica, Mok y Lai¹⁷ indican que, aunque la experiencia con el empleo de MMF en lupus es aún preliminar, parece ser que el medicamento es bien tolerado. Un análisis de los estudios no controlados mostró que los efectos secundarios más comunes fueron la intolerancia gastrointestinal (náuseas, vómitos y diarrea), pero esto rara vez ocasiona la suspensión del tratamiento. La leucopenia y las complicaciones infecciosas se observaron en 11 y el 17%, respectivamente, de todos los pacientes. Las infecciones frecuentemente fueron leves, y sólo fueron graves en menos de 2% del total de pacientes. Por tanto, los eventos adversos relacionados con el empleo de MMF en nefritis lúpica son infrecuentes y leves comparados con los que se reportan en los casos de pacientes transplantados. Esto probablemente se debe a que la dosis de MMF empleada en lupus es menor ($\leq 2,25$ g), a que no se emplea de manera

concomitante la ciclosporina y a un esquema de tratamiento con esteroides menos agresivo. La toxicidad a largo plazo aún no está establecida. Un estudio de seguimiento a 3 años en pacientes con trasplante renal reportó que los eventos adversos más frecuentes fueron la toxicidad gastrointestinal, la leucopenia y las infecciones por citomegalovirus en los pacientes en el grupo de MMF que recibió 3 g/día. Comparada con AZA, la frecuencia de trastornos linfoproliferativos y otras neoplasias fue más elevada en los pacientes que recibieron MMF y se encontró relacionada con la dosis diaria¹⁸. Actualmente, no hay reportes de neoplasias malignas atribuidas a MMF en pacientes con lupus. Sin embargo, un paciente con nefropatía por IgM desarrolló linfoma después de 6 meses de tratamiento con MMF. No es posible establecer si el linfoma fue resultado del MMF o de la inmunosupresión. En una serie de 85 pacientes con psoriasis tratados con MMF hasta por 13 años, 6 (7%) pacientes desarrollaron neoplasias malignas. Después de excluir 3 casos con cáncer de piel, el análisis no demostró un incremento significativo de cáncer en los pacientes que recibieron MMF en comparación con un control poblacional histórico ajustado por edad¹⁹. Puede atribuirse la baja incidencia de cáncer en los pacientes con enfermedades autoinmunitarias en comparación con los pacientes que reciben trasplantes, por los esquemas de tratamiento más cortos y con menores dosis y en general, la menor intensidad de la inmunosupresión.

La toxicidad gonadal es otro motivo de preocupación en las pacientes con nefritis lúpica que requieren agentes citotóxicos debido a que la mayoría de las pacientes son jóvenes y esperan tener hijos. La terapia convencional con CFM se asocia con una incidencia del 20% de insuficiencia ovárica permanente, relacionada con la edad de la paciente y la dosis acumulada de CFM. En el estudio de Chan et al¹⁵ que comparó MMF con CFM/AZA, ninguna de las pacientes que recibieron MMF desarrolló amenorrea después de 12 meses de tratamiento, en contraste con el 23% de las pacientes que desarrollaron esta complicación después de recibir la CFM/AZA. La verdadera incidencia de insuficiencia ovárica aún está por establecerse en estudios a largo plazo con MMF, pero aparentemente es mucho menor de la que puede esperarse por el tratamiento con CFM. Se ha reportado que el MMF es teratogénico en animales de experimentación, por lo que, aunque se ha referenciado el nacimiento de niños sanos de pacientes que tomaban MMF, se recomienda utilizar un método anticonceptivo durante el tratamiento y hasta 6 semanas después de haberlo suspendido.

Recientemente, se reportó otro estudio no controlado en 18 pacientes con nefritis lúpica que recibieron MMF; el seguimiento fue en promedio de 15,3 meses. Se describe remisión completa en 10 pacientes, incompleta en 4 y falla terapéutica en 4. Dos pacientes tuvie-

ron trastornos gastrointestinales que requirieron la reducción de la dosis a 1,5 g/día en un paciente y suspensión temporal en el otro. Un paciente desarrolló meningitis neumocócica²⁰. En términos generales el trabajo está de acuerdo con otros previos que indican buena tolerancia. Sin embargo, debe tomarse con reserva por el reducido número de pacientes y el corto tiempo de seguimiento.

En contraste, Contreras et al²¹ realizaron un estudio controlado, aleatorizado, abierto, en pacientes con nefritis lúpica proliferativa (clases III, IV o Vb). Incluyeron 49 pacientes que recibieron terapia de inducción con un máximo de 7 pulsos de CFM-IV y esteroides por vía oral; posteriormente, los pacientes fueron aleatorizados para recibir uno de los 3 esquemas de mantenimiento: CFM i.v. trimestral, AZA oral (1-3 mg/kg/día) o MMF (500 a 3.000 mg/día), durante 1 a 3 años. Durante la terapia de mantenimiento, 5 pacientes fallecieron: 4 en el grupo de CFM y uno en el de MMF; se desarrolló insuficiencia renal crónica en 5 casos: 3 en el grupo de CFM y uno en cada grupo de MMF y de AZA. A los 72 meses, el promedio de supervivencia libre de eventos definidos como medidas de desenlace (muerte o insuficiencia renal crónica) fue mayor en los grupos de MMF y de AZA que en el grupo con CFM. En relación con los eventos adversos, la probabilidad de no requerir hospitalización durante el tratamiento de mantenimiento fue menor en el grupo de CFM que en el de AZA ($p = 0,03$) o que en el de MMF ($p = 0,007$). Para el grupo de CFM el promedio fue de 10 días de hospitalización por paciente-año, comparado con sólo un día de hospitalización por paciente-año en cada uno de los otros 2 grupos. Hubo una significativa mayor incidencia de amenorrea sostenida en las pacientes del grupo de CFM que en los de AZA o MMF: 8% con AZA, 6% con MMF y 32% con CFM ($p = 0,03$). Igualmente, los pacientes asignados a recibir CFM tuvieron un número significativamente mayor de infecciones en general: AZA 29% ($p = 0,002$ frente a CFM), MMF 32% ($p = 0,005$ frente a CFM) y CFM 77%, y de infecciones graves que los pacientes en los otros 2 grupos. Se presentaron 2 casos de neumonía con AZA, 2 con MMF y 15 con CFM, en tanto que no hubo casos de bacteremia ni meningitis en los 2 primeros grupos, y se describen 8 y 3, respectivamente, en el grupo CFM. Las infecciones menores (tracto respiratorio superior, tracto urinario y herpes) fueron también más frecuentes en el grupo de CFM, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. La leucopenia se observó en 6, 2 y 10 pacientes, respectivamente, y las náuseas y vómitos fueron significativamente más frecuentes ($p < 0,001$) en los pacientes que recibieron CFM i.v. No hubo episodios de cistitis hemorrágica ni casos de cáncer durante el período de estudio.

En un estudio de seguimiento a 63 meses del mismo grupo de China antes citado, se analizó el perfil de

TABLA 2. Eventos adversos relacionados con el empleo de micofenolato de mofetilo en los pacientes con nefritis lúpica

Eventos adversos	Estudios no controlados/reportes de casos n= 71 (%)	Estudios controlados* n = 41 (%)
Diarrea	6 (8,4)	13 (31,7)
Náuseas/vómitos	6 (8,4)	24 (58,5)
Pancreatitis	1 (1,4)	–
Leucopenia	6 (8,4)	2 (4,8)
Alopecia	1 (1,4)	–
Infecciones en total	10 (14)	36 (87,8)
Infecciones graves	2 (2,8)	2 (4,8)
Amenorrea	–	6 (14,6)
Neoplasias malignas	–	0
Fallecimientos	0	1 (2,4)

*Datos de Chan et al^{15,16,22} y de Contreras et al²¹.

MMF, tanto de inductor como tratamiento de mantenimiento en la GN proliferativa difusa, comparado con CFM seguido de AZA²². Más de 90% de los pacientes respondieron favorablemente al tratamiento de inducción, y la mejoría se mantuvo a lo largo del seguimiento sin diferencias significativas entre ambos brazos de tratamiento, excepto en 4 pacientes con CFM/AZA, que tuvieron insuficiencia renal terminal, ninguno del brazo MMF tuvo este desenlace. El tratamiento con MMF estuvo asociado con menos infecciones e infecciones graves que el grupo con CFM/AZA. Otro estudio de análisis de 86 pacientes²³, 35 de los cuales tenían afectación renal, que habían presentado falta de respuesta a tratamiento inmunosupresor previo. En conjunto, se encontró una reducción significativa en la dosis de esteroides, en el ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement Index), en la velocidad de sedimentación globular y en los títulos de anticuerpos anti-ADN. En los pacientes renales hubo una reducción significativa en la proteinuria de 24 h, pero no hubo cambios en la creatinina sérica ni en la depuración de creatinina. Hubo eventos adversos en 37 (42,8%) pacientes, los más frecuentes fueron intolerancia gastrointestinal en 25 e infecciones en 20. En 14 (16,3%) pacientes fue necesario suspender el tratamiento debido a los eventos adversos.

Recientemente, se reportó una revisión de los datos relacionados con MMF como terapia de la nefritis lúpica, incluyendo los estudios en lupus murino y los trabajos en lupus humano, particularmente con GN²⁴. El resultado general de los eventos adversos de los estudios en los que se ha empleado el MMF se muestra en la tabla 2.

Ciclosporina

En un estudio realizado en Hong Kong²⁵ se incluyeron 17 pacientes con GN proliferativa difusa para recibir prednisona y ciclosporina-A a dosis inicial de 5 mg/kg/día, que después de 6 meses se redujo lentamente a 2,5 mg/kg/día. Doce pacientes completaron el seguimiento de 40 meses. Hubo mejoría clínica significativa en la mayoría de los casos, excepto 3 pacientes con síndrome nefrótico, que recayeron. Los efectos secundarios más significativos durante el estudio fueron hipertensión, que se presentó en todos los casos, muchos de los cuales requirieron 2 o 3 antihipertensivos para el control de la presión arterial. La hipertensión fue reversible al reducir la dosis de ciclosporina. Otros efectos secundarios incluyeron hipertrofia gingival en 4 pacientes, náuseas en uno e hirsutismo en uno. No se reportó la presencia de parestesias o de nefrotoxicidad que requiriera discontinuar el medicamento.

LJP 394 (abetimus sódico)

LJP 394 se diseñó para evitar la enfermedad renal del lupus eritematoso sistémico por medio de la reducción selectiva de los anticuerpos anti-dsADN. Se realizó un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 76 semanas de seguimiento, en 230 pacientes con LES. Se encontró que el tiempo para presentar una exacerbación renal no fue significativamente diferente para ambos grupos, pero los pacientes que recibieron LJP 394 tuvieron un tiempo más prolongado para requerir dosis altas de esteroides y/o CFM²⁶. Hubo eventos adversos graves en el 21,9% de los pacientes que recibieron el fármaco en estudio. De particular interés fue la presencia de 10 eventos tromboembólicos, incluyendo trombosis venosa profunda, infarto al miocardio, infarto mesentérico e infarto cerebelar (8 en el grupo LJP y 2 en el grupo placebo), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa entre los 2 grupos. Los eventos adversos no graves que se observaron con mayor frecuencia (> 25%) fueron: astenia, cefalea, infección, náuseas, artralgias, mialgias y tos.

Rituximab

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el antígeno de células B CD20. Recientemente se reportó un estudio abierto, prospectivo para evaluar la eficacia y seguridad de rituximab en pacientes con nefritis lúpica proliferativa activa²⁷. Se estudiaron 10 pacientes con nefritis proliferativa que recibieron 4 perfusiones semanales de 375 mg/m² de rituximab combinado con prednisolona oral. Después de 2 meses de promedio, hubo remisión parcial en 8 pacientes; en

5 de ellos se alcanzó la remisión completa a los 3 meses, que se sostuvo hasta 12 meses en 4 pacientes. Durante la perfusión no se observaron eventos adversos en 9 pacientes; en uno se observó eritema cutáneo y fiebre, sin afección hemodinámica, después de la segunda perfusión (posteriormente no se aplicó el rituximab). Tres pacientes desarrollaron infecciones no graves. Una paciente desarrolló meningitis neumocócica, que fue exitosamente tratada con antimicrobianos. Sin embargo, esta paciente posteriormente desarrolló actividad del lupus, incluyendo trombocitopenia, afección neurológica y nefritis activa. Estos resultados iniciales se deberán confirmar con estudios controlados a largo plazo.

Situaciones especiales

Menopausia prematura

La toxicidad ovárica es una alteración que debe ser tomada en consideración antes de decidir el tratamiento con CFM en las mujeres premenopáusicas. Se ha observado el efecto tóxico de la CFM sobre la función ovárica en pacientes que tomaban este medicamento en dosis diarias por vía oral para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR). Estas observaciones preliminares fueron confirmadas mediante estudios posteriores en pacientes con varias enfermedades autoinmunitarias incluyendo AR, LES, enfermedades renales y esclerosis múltiple. En estos estudios se demostró que desarrollaron amenorrea del 50 al 70% de las pacientes que recibieron el esquema de CFM en dosis diarias por vía oral durante 6 a 48 meses. El tratamiento con CFM i.v. intermitente se utiliza ampliamente para las manifestaciones graves del lupus eritematoso, renales o extra-renales. Debido a que tiene un mejor perfil de eficacia/seguridad, la terapéutica con CFM i.v. intermitente se ha establecido como una adecuada alternativa en lugar de su empleo por vía oral para el tratamiento de la nefritis lúpica proliferativa.

El tratamiento con pulsos i.v. de CFM se utiliza frecuentemente en mujeres en edad reproductiva que tienen enfermedades autoinmunitarias, por lo que es indispensable conocer la frecuencia de la toxicidad ovárica con este medicamento. En 1993, Boumpas et al²⁸ reportaron el análisis de 39 pacientes que recibieron pulsos de CFM por lupus renal o neuropsiquiátrico. Diecisiete pacientes recibieron 7 dosis (ciclo corto) y 23, 15 o más dosis (ciclo largo). Se analizó la presencia de amenorrea, que se definió como la falta de período menstrual durante al menos 4 meses y amenorrea sostenida como la presencia de amenorrea continúa durante al menos 12 meses después de haber terminado la terapéutica con CFM. Dos de 16 (12%) pacientes en el grupo de ciclo corto y 9 de 23 (39%) en el de ciclo largo desarrollaron

amenorrea sostenida. Los resultados relacionados con la edad de las pacientes se muestran en la tabla 3.

Respecto al tratamiento con CFM por vía oral, Wang et al²⁹ reportaron el análisis de 94 pacientes: encontraron alteraciones menstruales en el 55%, el 36% tuvo amenorrea y el 27% amenorrea permanente (> 12 meses después del término de la terapia). Encontraron que hubo asociación estadísticamente significativa entre amenorrea y la dosis acumulada de CFM después de ajustar con la edad de las pacientes.

En el Departamento de Reumatología del Centro Médico Nacional La Raza, en la Ciudad de México, se estudiaron 45 pacientes con nefropatía lúpica proliferativa difusa. Treinta pacientes recibieron CFM i.v. (0,5-1 g/m² superficie corporal (SC) mensual durante 6 meses y posteriormente trimestral hasta completar 2 años); la edad promedio de las pacientes fue de 27,5 ± 5,62 años. Este grupo se comparó con 15 pacientes que recibieron MP (1 g/m² SC) pareadas por edad y tiempo de evolución de la enfermedad en una proporción de 2:1. Desarrollaron amenorrea 17/30 pacientes en el grupo de CFM y 2/15 en el grupo de MP (p < 0,01). Se encontraron además otras alteraciones menstruales: oligomenorrea, proiomenorrea, hipomenorrea, opsomenorrea en 32 y 14 pacientes de cada grupo. La polimenorrea y la hipermenorrea fueron más frecuentes en las pacientes con MP (14 casos) que en las del grupo CFM (6 casos). Entre las pacientes que tuvieron amenorrea hubo 8 casos de amenorrea sostenida. La edad de las pacientes y no la dosis acumulada fue el principal factor de riesgo para desarrollar amenorrea permanente³⁰ (tabla 4).

Los estudios hormonales realizados en estas pacientes indicaron hipoestrogenismo en las pacientes con CFM en comparación con las del grupo de MP (estradiol 107,8 frente a 191,29) con la consecuente elevación de hormona estimulante del folículo (FSH) (23,6 frente a 9,0). La reducción de estradiol fue más marcada en las pacientes que desarrollaron amenorrea en comparación con el grupo que no tuvo esta complicación (55,39 frente a 173,30) y mayor el incremento de FSH (36,10 frente a 7,37)³¹.

Tomando en consideración el elevado número de pacientes que reciben CFM y que a consecuencia del efecto tóxico gonadal de este medicamento desarrollan insuficiencia ovárica, se ha considerado que la terapia de reemplazo hormonal (TRH) pudiera ser una alternativa terapéutica útil para ellas; sin embargo, su empleo es controvertido porque se ha asociado con exacerbación del lupus. Para analizar esta situación, se realizó un estudio clínico controlado, de 6 meses de duración, para estudiar el posible efecto de la TRH en la exacerbación de la enfermedad en pacientes premenopáusicas con nefropatía lúpica que presentaban insuficiencia ovárica secundaria a CFM, en las que el lupus se encontraba inactivo al iniciar el tratamiento. Fueron 11 pacientes en el grupo placebo y 10 recibieron TRH, con edad

TABLA 3. Frecuencia de amenorrea sostenida en pacientes tratadas con pulsos de ciclofosfamida (CFM) en relación con su edad y la duración de la terapia

Edad	Grupo total	CFM ciclo corto	CFM ciclo largo
< 25 años	2/16 (12%)*	0/4	2/12 (17%)
26-30	4/15 (27%)	1/8 (12%)	3/7 (43%)
> 31	5/8 (62%)*	1/4 (25%)	4/4 (100%)
Total	11/39 (28%)	2/6 (12%)	9/23 (39%)

*p = 0,04. Modificada de Boumpas et al²⁸.

TABLA 4. Presencia de amenorrea sostenida en relación con la edad de las pacientes y con la dosis acumulada de ciclofosfamida en el Centro Médico La Raza, México

Grupos de edad	Dosis acumulada (g)	Amenorrea sostenida
≤ 25 años (n = 11)	9,45	2
25 a 30 años (n = 8)	6,65	1
≥ 30 años (n = 11)	6,20	5

(32,6 ± 8,4/35,8 ± 8,7) y tiempo de evolución de la enfermedad (6,1 ± 3,8/6,3 ± 3,5) similares. Los resultados de nuestro trabajo indican que la TRH no está asociada con exacerbación de la enfermedad en las pacientes lúpicas inactivas³² (tabla 5).

Malignidad

Aunque el riesgo de neoplasias malignas no parece estar significativamente elevado en las pacientes que reciben CFM (< 5%), éste pudiera estar subestimado por la carencia de estudios a largo plazo, la dificultad para efectuar este análisis en las cohortes de nefritis ya que los tratamientos muy rara vez se mantienen iguales por la evolución misma de la enfermedad, por los cambios indicados por la falta de eficacia o la presencia de toxicidad y por la pérdida durante el seguimiento de un número considerable de pacientes. Sin embargo, hay situaciones que se deben considerar al analizar este aspecto. Un estudio reciente³³ realizado en Michigan (Estados Unidos) analizó si la incidencia de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) estaba aumentada en pacientes inmunodeprimidas con LES. En 61 pacientes, encontraron que la incidencia de NIC a 3 años fue del 25% (2/8) en las pacientes tratadas con CFM i.v. y del 15% (4/26) en las que recibieron AZA + CFM + prednisona y en ninguna de las 8 pacientes que recibieron sólo AZA; los autores observaron que hubo relación entre la dosis acumulada de CFM y la presencia de NIC. Concluyeron que el tratamiento con CFM i.v. +

TABLA 5. Efecto de la terapia de reemplazo hormonal durante 6 meses, comparada con placebo, en pacientes con nefropatía lúpica inactiva

Grupo	Hb (g)	GB (cel/ml)	DC (ml/min)	Creatinina (mg/dl)	Albuminuria (g/24 h)	Eritrocitos (cel/campo)	Cilindros (por campo)	Índice SLEDAI
Placebo basal	13,7	4.681	57,0	1,06	0,890	3	0	0
Placebo final	14,1	5.600	48,84	1,07	0,501	2	0	0
TRH basal	13,4	4.600	72,36	1,11	2,2	2	0	0
TRH final	13,8	5.100	65,94	1,16	0,739	3	0	0

DC: depuración de creatinina; GB: glóbulos blancos; Hb: hemoglobina; TRH: terapia de reemplazo hormonal. Tomada de Miranda et al³².

prednisona en las pacientes con LES está significativamente asociada con el desarrollo de NIC.

En la misma línea de investigación, Aceves-Ávila et al³⁴ evaluaron el efecto de la CFM y la influencia del polimorfismo de *CYP2D6* en la expresión de micronúcleos en pacientes con LES. La prueba de micronúcleos es un método indirecto pero sensible para medir la ruptura cromosómica, que se utiliza como un marcador biológico de exposición genotóxica, y se investigó si el polimorfismo de *CYP2D6* está asociado con toxicidad celular. En 24 pacientes con LES que recibieron CFM encontraron un incremento significativo de la expresión de micronúcleos en los pacientes expuestos a CFM, en comparación con los no expuestos y con los controles sanos. No hubo asociación con el alelo *CYP2D6*. Se sugiere realizar estudios longitudinales para determinar su utilidad como predictor de complicaciones tóxicas por la CFM.

Complicaciones diversas

Se ha reportado la presencia de necrosis hepática inducida por CFM y su posible interacción con AZA³⁵, y la presencia de ictericia severa pero transitoria en un paciente después de la administración de CFM oral³⁶. También es interesante el reporte de artritis séptica por *Salmonella* en pacientes que recibieron CFM por presentar GN lúpica³⁷; en este estudio se enfatiza la importancia del estado de portador crónico de la bacteria como factor de riesgo para desarrollar esta complicación en los pacientes que reciben terapia inmunosupresora con CFM.

Bibliografía

- Steinberg AD, Steinberg SC. Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisolone alone. *Arthritis Rheum.* 1991;34:945-50.
- Boumpas DT, Austin HA III, Vaughn EM, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet.* 1992;340:741-5.
- Dawisha SM, Yarboro CH, Vaughan EM, et al. Outpatient monthly oral bolus cyclophosphamide therapy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1996;23:273-8.
- McCune WJ. Oral bolus cyclophosphamide—liberating libation or nauseating nostrum? *J Rheumatol.* 1996;23:212-3.
- Bono L, Cameron JS, Hicks JA. The very long-term prognosis of lupus nephritis and its treatment. *QJ Med.* 1999;92:211-8.
- Illei GG, Austin HA III, Crane M, et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med.* 2001;135:248-57.
- Lewis EJ. The treatment of lupus nephritis: revisiting Galen. *Ann Intern Med.* 2001;135:296-8.
- Mok CC, Ho CTK, Chan KW, et al. Outcome and prognostic indicators of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with sequential oral cyclophosphamide and azathioprine. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1003-13.
- Houssiau SA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis. The Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2121-31.
- Mok CC, Wong RW, Lai KN. Treatment of severe proliferative lupus nephritis: the current state. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:799-804.
- Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis. Lessons from long-term follow-up of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3934-40.
- Liang L, Yang X, Xu H, et al. Clinical predictors of recovery and complications in the management of recent onset renal failure in lupus nephritis: a Chinese experience. *J Rheumatol.* 2004;31:701-6.
- Ginzler EM, Aranow C. Mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Lupus.* 2005;14:59-64.
- Karim MY, Alba P, Cuadrado MJ, et al. Mycophenolate mofetil for systemic lupus erythematosus refractory to other immunosuppressive agents. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:876-82.
- Chan TM, Li FK, Tang CS, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Eng J Med.* 2000;343:1156-62.
- Chan TM, Wong RWS, Lau CS, et al. Prolonged follow-up of patients with diffuse proliferative lupus nephritis treated with prednisolone and mycophenolate mofetil. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:A1010.
- Mok CC, Lai KN. Mycophenolate mofetil in lupus glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* 2002;40:447-57.
- Mathew TH. A blinded long-term, randomized multicenter study of mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplantation: results at 3 years. Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. *Transplantation.* 1998;65:1450-4.
- Epinette WW, Parker CM, Jones EL, Greist MC. Mycophenolic acid for psoriasis: a review of pharmacology, long-term efficacy and safety. *J Am Acad Dermatol.* 1987;17:962-71.
- Kapitsinou PP, Boletis JN, Skopouli FN, et al. Lupus nephritis: treatment with mycophenolate mofetil. *Rheumatology.* 2004;43:377-80.
- Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Eng J Med.* 2004;350:971-80.
- Chan TM, Tse KC, Siu-On Tang C, et al. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:1076-84.
- Pisoni CN, Sánchez FJ, Karim, et al. Mycophenolate mofetil in systemic lupus erythematosus: efficacy and tolerability in 86 patients. *J Rheumatol.* 2005;32:1047-52.

24. Ginzler EM, Aranow C. Mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Lupus*. 2005;14:59-64.
25. Tam LS, Li EK, Leung CB, et al. Long-term treatment of lupus nephritis with cyclosporin A. *QJ Med*. 1998;91:573-80.
26. Alarcón-Segovia D, Tumlin JA, Furie RA, et al. LJP 394 for the prevention of renal flare in patients with systemic lupus erythematosus. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2003;2:442-54.
27. Sfikakis PP, Boletis JN, Lionaki S, et al. Remission of proliferative lupus nephritis following B cell depletion therapy is preceded by down-regulation of the T cell costimulatory molecule CD40 ligand. An open-label trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52:501-13.
28. Boumpas DT, Austin HA III, Vaughan EM, et al. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med*. 1993;119:366-9.
29. Wang CL, Wang F, Bosco JJ. Ovarian failure in oral cyclophosphamide treatment for systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1995;4:11-4.
30. Miranda JM, Urenda A, Barile L, et al. Menstrual abnormalities in young patients treated with pulse cyclophosphamide vs methylprednisolone therapy. 58th Annual Meeting of the American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum (suppl)*. 1994;324.
31. Miranda JM, Rodríguez M, Jara LJ, et al. Ovarian function hormonal studies in lupus nephritis patients treated with intravenous cyclophosphamide or methylprednisolone. 59th Annual Meeting of the American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum (Suppl)*. 1995;347.
32. Miranda JM, Bustamante RM, González IA. Hormone replacement therapy in Systemic Lupus Erythematosus. Preliminary report of a prospective, randomized, placebo-controlled study. 64th. Annual Meeting of the American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum (Suppl)*. 2000;43:1112.
33. Ognenovski VM, Marder W, Somers EC, et al. Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in women with systemic lupus erythematosus treated with intravenous cyclophosphamide. *J Rheumatol*. 2004;31:1763-7.
34. Aceves-Ávila FJ, Esquivel-Nava GA, Gallegos Arreola MP, et al. Cyclophosphamide boluses induce micronuclei expression in bucal mucosa cells of patients with systemic lupus erythematosus independent of cytochrome P450 2D6 status. *J Rheumatol*. 2004;31:1335-9.
35. Shaunak S, Munro JM, Weinbren K, et al. Cyclophosphamide-induced liver necrosis: a possible interaction with azathioprine. *QJ Med*. 1988;67:302-17.
36. Moroni G, Maccario M, Fargion S, Ponticelli C. Severe and prolonged jaundice in a lupus nephritis patient treated with cyclophosphamide. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12:793-6.
37. Medina F, Fraga A, Lavalle C. Salmonella septic arthritis in systemic lupus erythematosus. The importance of chronic carrier state. *J Rheumatol*. 1989;16:203-8.