



Evolución de la nefropatía lúpica grave tratada con ciclofosfamida parenteral y esteroides orales

C. M^a. Gil, F. Rivera, A. Crespo, J. J. Egea, M^a. T. Gil y J. Olivares

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario de Alicante. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad Miguel Hernández. Elche. Alicante.

RESUMEN

El tratamiento de la nefropatía lúpica es todavía motivo de controversia, aunque en las formas más severas de afectación renal la asociación de ciclofosfamida parenteral y esteroides orales parece ser una buena opción terapéutica que permite el control de la enfermedad y evita la progresión a la insuficiencia renal crónica. Los objetivos de nuestro trabajo son describir la evolución de 25 pacientes con nefropatía lúpica grave tratados con ciclofosfamida parenteral y esteroides orales, los efectos secundarios derivados de este tratamiento y otras terapias empleadas a continuación. Durante el período de seguimiento estudiamos la evolución de las cifras de leucocitos, hemoglobina, hematocrito, urea, creatinina, albúmina, complemento, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-DNA y proteinuria, así como la evolución de la tensión arterial. En nuestro estudio obtuvimos una respuesta satisfactoria en el 77% de los casos. Encontramos un descenso significativo de la proteinuria ($p < 0,005$) asociado a un incremento de la albúmina sérica ($p < 0,005$) a partir del sexto mes de tratamiento, así como una mejoría de los parámetros inmunológicos y un mejor control de la tensión arterial. Al inicio cuatro pacientes presentaban insuficiencia renal moderada apareciendo dos nuevos casos durante el período de seguimiento. La leucopenia y las infecciones, sobre todo las de origen urinario, fueron los efectos secundarios más frecuentes aunque el número de complicaciones graves fue muy escaso. Ocho pacientes fueron retirados del protocolo antes de completar las dosis previstas, cinco de ellos por complicaciones infecciosas. Tras completar el tratamiento con ciclofosfamida continuaron con esteroides a dosis bajas solos o asociados a otros fármacos inmunosupresores. Dos pacientes desarrollaron insuficiencia renal terminal y fueron incluidos definitivamente en diálisis.

Concluimos que la asociación de ciclofosfamida parenteral y esteroides orales es una buena alternativa terapéutica en las formas severas de nefropatía lúpica con buenos resultados a corto plazo y escasos efectos secundarios. No obstante, son necesarios estudios prospectivos de mayor duración y número de pacientes con el fin de establecer conclusiones pronósticas y terapéuticas a largo plazo.

Palabras clave: **Nefropatía lúpica. Ciclofosfamida parenteral. Esteroides.**

Recibido: 26-II-99.

En versión definitiva: 7-VII-99.

Aceptado: 10-VII-99.

Correspondencia: Dr. Francisco Rivera Hernández
Hospital General Universitario de Alicante
C/ Pintor Baeza, s/n
03010 Alicante

EVOLUTION OF SEVERE LUPUS NEPHRITIS TREATED WITH PARENTERAL CYCLOPHOSPHAMIDE AND ORAL STEROIDS

SUMMARY

The treatment of lupus nephritis is still debated, although in the most severe forms of renal disease the association of parenteral cyclophosphamide and oral steroids seems to be a good therapeutic choice that allows to control the disease and prevents the progression to chronic renal failure. The objectives of this study are to describe the evolution of 25 patients with severe lupus nephritis who were treated with parenteral cyclophosphamide and oral steroids, report secondary effects of this treatment and describe other therapies used thereafter. During the follow-up we studied the evolution of the levels of leukocytes, hemoglobin, hematocrit, urea, creatinine serum albumin, complement, antinuclear and anti-DNA antibodies and proteinuria. The evolution of blood pressure was also studied. A satisfactory response to treatment was obtained in 77% of the patients. Significant decrease of proteinuria ($p < 0.005$) associated to an increase of serum albumine values ($p < 0.005$) after the sixth month of treatment and an improvement of the immunological parameters were found. Better control of blood pressure was also achieved. At the beginning of the study 4 patients has a moderate renal failure, 2 new cases appeared during the follow-up. Leucopenia and urinary infections were the most frequent side effects although the amount of serious events was scant. Eight patients disrupted treatment before 12 doses were given, in 5 of them due to infections. After finishing cyclophosphamide, low-dose steroids alone or combined with other immunosuppressive drugs were continued. Two patients developed end-stage renal disease and begun hemodialysis.

We conclude that the combination of parenteral cyclophosphamide and oral steroids is a good therapeutic alternative in severe forms of lupus nephritis with good short-term outcome and low number of adverse events. However, prospective, long-term studies with a greater number of patients are necessary in order to establish prognostic and therapeutic conclusions.

Key words: **Severe lupic nephritis. Parenteral cyclophosphamide. Oral steroids.**

INTRODUCCION

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune con un amplio espectro de manifestaciones clínicas, siendo la afectación renal una de las más frecuentes^{1,2}. Según el Registro Español de Glomerulonefritis la nefropatía lúpica (NL) ocupa el cuarto lugar de toda la patología renal biopsiada y la primera entre las enfermedades sistémicas. Así cada año se diagnostican alrededor de 100 casos en nuestro país³. Tanto en el modo de presentación como en el curso posterior, la enfermedad renal en el LES es muy variable siendo difícil predecir la progresión hacia la insuficiencia renal terminal⁴⁻⁷. La presencia de nefropatía severa e hipertensión arterial se ha asociado a un descenso en la supervivencia de los pacientes con LES⁸⁻¹². De acuerdo con la clasificación de la OMS la NL ha sido dividida en cinco tipos histológicos que van desde una mínima afectación glomerular hasta las formas de proliferación difusa¹³⁻¹⁷. En las formas de afectación renal leve o moderada el tratamiento con esteroides parece ser suficiente, sin embargo en las formas

de nefropatía grave (proliferativa focal o difusa) son precisos tratamientos más agresivos; así, existen diversos protocolos terapéuticos con diferentes combinaciones de inmunosupresores y vías de administración de los mismos^{14, 17-23}. El tratamiento combinado de ciclofosfamida parenteral en forma de *bolus* asociados a esteroides orales parece ser una buena opción terapéutica con escasos efectos secundarios a corto plazo²³. No obstante, tanto la duración del tratamiento como las terapias de mantenimiento tras la retirada de ciclofosfamida son controvertidos sin que se disponga de suficientes estudios prospectivos con valor pronóstico²⁴.

El objetivo de nuestro trabajo es describir la evolución de un grupo de pacientes con nefropatía lúpica grave tratados con ciclofosfamida parenteral y esteroides orales y su evolución tras finalizar este tratamiento.

MATERIAL Y METODOS

Hemos realizado un estudio prospectivo, no randomizado, con 25 pacientes diagnosticados de nefropatía lúpica grave, entre enero de 1993 y no-

viembre de 1998. El criterio de inclusión en nuestro esquema de tratamiento fue la NL grave, considerada como los tipos III y IV de la clasificación de la OMS u otros tipos histológicos iniciales que desarrollaron síndrome nefrótico o insuficiencia renal (o aumento de más del 50% de la creatinina sérica sobre su valor basal) y aunque estos últimos no fueron nuevamente biopsiados asumimos que habían evolucionado a formas más graves de nefropatía. El diagnóstico de lupus eritematoso sistémico se realizó en base a los criterios de la ARA. Trece pacientes tenían una evolución superior a tres meses en el momento de inclusión en protocolo, ya que procedían, bien de otros servicios de nuestro hospital donde se habían controlado antes de desarrollar la nefropatía, o de otros centros hospitalarios.

El esquema de tratamiento, elaborado antes de incluir a los pacientes en el estudio, fue el siguiente: la ciclofosfamida se administró en forma de *bolus* «mensuales» durante los seis primeros meses, y trimestrales posteriormente hasta completar 12 dosis. La dosis inicial fue de 0,75 g/m² de superficie corporal. Si el paciente no presentaba leucopenia en los controles realizados a los 10 y 14 días de la administración del tratamiento, se aumentaba progresivamente la dosis en 0,15 g/m² sc los meses siguientes hasta un máximo de 1 g/m² sc. En caso de leucopenia se reducía en 0,25 g/m² sc el mes siguiente. Consideramos leucopenia si la cifra de leucocitos totales era inferior a 3.000 cél/mm³. En caso de aclaramiento de creatinina inferior a 80 ml/min, la dosis se mantenía de forma fija en 0,5 g/m² sc. Una hora antes de la administración de ciclofosfamida se iniciaba perfusión de 1.000 cc de suero salino 0,45% y 1.000 cc de suero glucosado 5% que se mantenían durante ocho horas hasta que el paciente era dado de alta. Además recibía tratamiento antiemético con granisetron (una sola dosis) y 6-metil-prednisolona, 125 mg iv 30 minutos antes de iniciar ciclofosfamida y 125 mg iv a las ocho horas de haber recibido dicho tratamiento. En presencia de proceso infeccioso intercurrente se demoraba la administración de ciclofosfamida hasta la resolución del cuadro. Si el paciente presentaba leucopenia sin signos de actividad de la nefropatía también se retrasaba el tratamiento hasta recuperación de los leucocitos. Si existían signos de actividad que contraindicaban la demora de la administración del tratamiento o si la leucopenia era inferior a 1.500 leucocitos/mm³ o persistía más de siete días se empleaba CSF-G 300 µg/24 h. sc.

La dosis inicial de esteroides orales era de 0,5-1 mg/kg de peso y se mantenía un mínimo de cuatro semanas y un máximo de 12, con pauta descendente posterior mensual hasta el mínimo de dosis que per-

mitiera controlar las manifestaciones extrarrenales. En cualquier caso nunca inferior a 0,2 mg/kg a días alternos (en torno a 10 mg/48 h.).

Se recogieron datos referentes al sexo, edad de comienzo de LES, tiempo transcurrido hasta el desarrollo de nefropatía, tipo de nefropatía según la clasificación histológica, manifestaciones sistémicas asociadas y momento de inicio del tratamiento. Durante el período de seguimiento, en el momento de la administración de cada dosis de tratamiento, se valoró la evolución de la tensión arterial y de los siguientes parámetros analíticos: leucocitos, hemoglobina y hematocrito, urea, creatinina, albúmina sérica, niveles de complemento sérico, anticuerpos antinucleares (ANA), anti-DNA y proteinuria. Consideramos hipertensión arterial si las cifras de TA eran superiores a 130/85 mmHg en tres tomas aisladas durante una semana. En segundo lugar se analizaron los efectos secundarios a corto plazo derivados del tratamiento. Por último, describimos la evolución de la nefropatía tras haber completado el ciclo de ciclofosfamida parenteral y el tratamiento empleado a continuación que se basó fundamentalmente en esteroides, solos o asociados a otros inmunosupresores. Estos tratamientos se distribuyeron de forma no aleatoria.

Consideramos criterios de remisión completa de la nefropatía: a) ausencia de datos de enfermedad sistémica; b) anticuerpos anti-DNA negativos, C3, C4, CH50 normales; c) proteinuria inferior a 0,5 g/24 h.; d) sedimento inactivo (menos de 10 hematíes dismórficos por campo de gran aumento, ausencia de cilindros celulares, y e) función renal normal. Se consideró remisión parcial cuando sin cumplirse todos los criterios previos se produjo un descenso superior al 30% de las cifras de proteinuria o de creatinina sérica respecto al valor basal. Consideramos reactivación de la nefropatía si reaparecían signos de actividad en el sedimento (más de 10 hematíes dismórficos por campo de gran aumento, cilindros celulares), aumento de la proteinuria o de la creatinina superior al 50% del valor considerado de remisión. Los nuevos brotes una vez concluido el tratamiento con ciclofosfamida se trataron con tres dosis de 500 mg de 6-metilprednisolona en tres días consecutivos, en algunos casos se reincluyó en protocolo de ciclofosfamida. Esta decisión fue valorada individualmente según la gravedad del cuadro.

Método estadístico: los valores se expresan en forma de media, desviación estándar, mediana y valores mínimo y máximo. Se aplicó el t-test de medidas repetidas o el test de Wilcoxon según la normalidad de las variables. Las curvas de supervivencia se analizaron según el método de Kaplan-Meier. Se consideró estadísticamente significativo si $p < 0,05$ en prueba bilateral.

RESULTADOS

Veintidós pacientes eran mujeres (88%) y tres varones (12%) con edades comprendidas entre los 14 y los 59 años. Dieciocho de ellos presentaban en el momento de la biopsia renal una nefropatía lúpica (NL) proliferativa difusa, tipo IV de la clasificación de la OMS (72%), tres presentaban una NL proliferativa focal, tipo III (12%), dos una NL mesangial, tipo II (8%) y dos una NL membranosa, tipo V (8%). El 70% de los pacientes eran hipertensos, un 56% presentaban proteinuria superior a 3,5 g/24 h. y cuatro pacientes (16%) tenían insuficiencia renal (creatinina sérica $2,3 \pm 0,17$ mg/dl). El 61% de los casos presentaba lupus eritematoso de más de 12 meses de evolución en el momento de inicio del tratamiento. La evolución de la nefropatía era superior a tres meses en el 52% de los casos. En la figura 1 se describen las principales manifestaciones sistémicas asociadas. La clínica articular y dérmica fueron las más frecuentemente observadas. En la tabla I se muestra la evolución de los distintos parámetros analíticos estudiados. Observamos un descenso significativo de las cifras de leucocitos a partir del primer año de tratamiento que persiste hasta el final del estudio. Igualmente ocurre con la proteinuria que experimenta un descenso progresivo a partir del sexto mes de tratamiento, desde un valor inicial de 3,8 (0,7-17) g/24 h. a un valor final de 0,8 (0,1-3,8) g/24 h. a los 24 meses de estudio, acompañada de un ascenso concomitante de la albúmina sérica, de 2,6 (1,3-4,1) g/dl a 3,6 (3,2-4,7) g/dl. En los niveles séricos de complemento C3 y C4 se observa una tendencia ascendente a partir del sexto mes que es estadísticamente significativa a partir del primer año y se mantiene hasta el final del seguimiento. Los anticuerpos antinucleares (ANA) descienden inicialmente, experimentando una elevación posterior en los

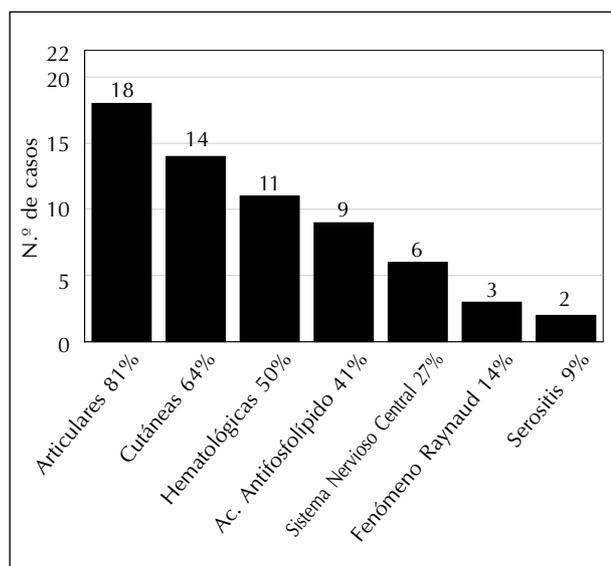


Fig. 1.—Manifestaciones sistémicas asociadas a nefropatía lúpica.

últimos meses del estudio, aunque no es estadísticamente significativo. Los anticuerpos anti-DNA descienden al comienzo del estudio, permaneciendo así a los 24 meses. No obtuvimos diferencias en los niveles de hemoglobina y hematocrito. Al final del período de seguimiento dos pacientes con función renal normal inicial desarrollaron insuficiencia renal con creatinina sérica de 1,5 mg/dl y 1,9 mg/dl, respectivamente, ambas eran hipertensas severas y presentaban nefropatía de larga evolución. Observamos cifras superiores de creatinina y proteinuria entre los pacientes hipertensos, aunque no fue estadísticamente significativo.

Clasificando a los pacientes según el tiempo de evolución de la nefropatía en el momento del ini-

Tabla I. Datos generales*

	Basal	12 meses	24 meses
Leucocitos (cél/mm ³)	7.000 (2.070-12.780)	5.400 (1.800-10.000) ^b	5.100 (2.660-8.000) ^b
Albúmina (g/dl)	2,6 (1,3-4,1)	3,3 (2,3-4,1) ^b	3,6 (3,2-4,7) ^b
Proteinuria (g/día)	3,8 (0,7-17,6)	1,4 (0,1-8,5) ^b	0,8 (0,1-3,8) ^a
Creatinina (mg/dl)	0,9 (0,6-2,5)	0,8 (0,5-2)	0,8 (0,6-2,1)
C3 (mg/dl)	58 (9-135)	83,5 (49-96) ^a	88 (43-128)
C4 (mg/dl)	7 (0-28)	14 (2-26) ^a	19 (0-82) ^a
ANA	1/640 (0-1/2.560)	1/960 (0-1/1.280) ^a	1/640 (0-1/2.560)
Anti-DNA	1/156 (0-1/1.280)	0 (0-1/640) ^a	0 (0-1/320) ^a
Tensión arterial media (mmHg)	96,6 (76-130)	86 (66-113) ^b	90 (73-110) ^a

*Medianas (valores mínimo y máximo).

^a p < 0,05 referente a valor en tiempo 0 (test Wilcoxon).

^b p < 0,005 referente a valor en tiempo 0 (test Wilcoxon).

cio del tratamiento (menos de tres meses n = 12, más de tres meses n = 13) no encontramos diferencias en la evolución de las cifras de creatinina ni en el descenso de la proteinuria. Tampoco encontramos diferencias al estratificar a los pacientes según la intensidad de la proteinuria al comienzo del estudio (menos de 3,5 g/24 h. n = 11, más de 3,5 g/24 h. n = 14) en la evolución posterior de ésta ni en la función renal. Por último, tampoco existían diferencias al clasificar a los pacientes según la función renal al inicio (creatinina inferior a 1,2 n = 21, creatinina superior a 1,2 n = 4) sobre la evolución posterior de la proteinuria ni la tensión arterial.

Entre los efectos secundarios derivados del tratamiento con ciclofosfamida parenteral y esteroides orales, un 15% de los pacientes desarrollaron complicaciones infecciosas, un 6% presentaron algún episodio de leucopenia tras la administración de los *bolus* y un 2% alopecia además de dos cuadros febriles autolimitados de origen desconocido (1%). Sólo en tres casos fue necesario el uso de CSF-G por leucopenia. Ningún paciente precisó otras medidas por este hecho. Con respecto a las complicaciones infecciosas se demostró una etiología bacteriana en el 69% de los casos, seguidas por viriasis en el 30% de los casos e infecciones fúngicas en un 1% de los casos (fig. 2). La tabla II muestra la distribución de las complicaciones infecciosas y su distribución por sexo, destacando como procesos más frecuentes las infecciones urinarias, todas ellas en mujeres, seguidas de las infecciones por herpes simple y varicella zoster. Los efectos secundarios aparecieron en el 23% de los *bolus* administrados. Hemos observado un mayor número de complicaciones en varones, además de mayor severidad de las mis-

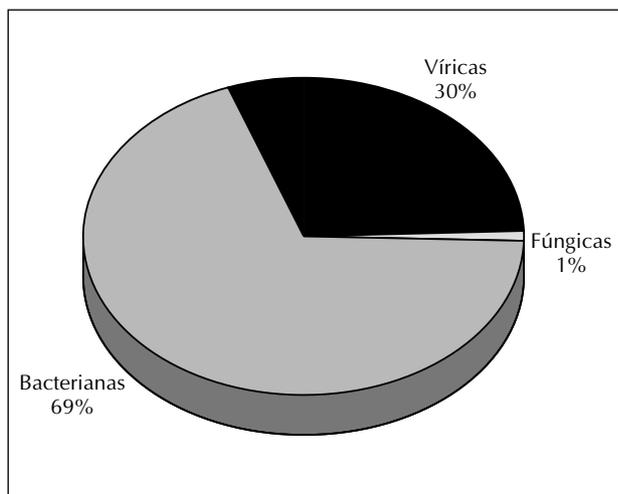


Fig. 2.—Complicaciones infecciosas.

Tabla II. Complicaciones infecciosas

Infecciones	Nº casos (varones/mujeres)
Bacteriuria asintomática	10 (0/10)
Infección urinaria	7 (0/7)
Herpes zóster	5 (1/4)
Herpes simple	4 (1/3)
Neumonía bacteriana	3 (2/1)
Candidiasis urinaria	3 (0/3)
Varicela	1 (0/1)
CMV y Epstein-Barr	1 (1/0)
Flemón dentario	1 (0/1)
Tiña cruris	1 (0/1)

mas, tanto de causa infecciosa como no infecciosa. Una paciente de 42 años quedó definitivamente amenorréica a los cinco meses de iniciar tratamiento. No hemos tenido ningún caso de cistitis hemorrágica.

Actualmente 23 pacientes han terminado el tratamiento con ciclofosfamida con un tiempo medio de seguimiento posterior de 28 meses (rango 10-39 meses); de éstos, 15 completaron las 12 dosis previstas, mientras los ocho restantes recibieron entre 6 y 12 dosis. Los motivos de exclusión del protocolo fueron infecciones en cinco casos (una neumonía grave y cuatro casos de infecciones leves, pero recidivantes), deseo expreso del paciente en dos casos y hepatopatía de origen no filiado en un caso. Durante el tiempo de tratamiento con ciclofosfamida no se produjo ningún brote de actividad. De los 23 pacientes, 11 alcanzaron una remisión completa (47%); siete, una remisión parcial (30%), y los cinco restantes no experimentaron mejoría significativa tras el tratamiento.

Considerando como punto final el incremento de la proteinuria en un 50% respecto al valor basal después de finalizar el tratamiento con ciclofosfamida, observamos que a los 12 meses el 20% de los pacientes duplicaron la proteinuria, a los 24 meses el 30% y a los 36 meses alrededor del 50%.

Respecto a la función renal, al cabo de 12 meses duplicaron la cifra de creatinina sérica en comparación al valor basal después de finalizar la ciclofosfamida un 10% de los pacientes, que se mantiene hasta los 30 meses. No obstante, a los 36 meses hay una disminución al 50%.

El tratamiento de mantenimiento empleado en 15 de los casos tras abandonar la ciclofosfamida fue azatioprina asociada a esteroides a dosis bajas, en seis casos esteroides solos y en dos casos esteroides y ciclosporina. En cuatro casos la azatioprina fue suspendida temporalmente por leucopenia reintroduciéndose más tarde.

El tratamiento empleado durante los brotes consistió en tres dosis parenterales de 6-metilpredniso-

lona de 500 mg durante tres días consecutivos, además tres pacientes reiniciaron tratamiento con ciclofosfamida intravenosa según el protocolo previamente expuesto, debido a la gravedad de la recaída y aún continúan en el mismo y un paciente recibió dos ciclos de inmunoglobulinas intravenosas. En dos casos la evolución fue hacia el deterioro progresivo de la función renal. El estudio histológico mostró un alto índice de cronicidad que determinó la inclusión definitiva de las pacientes en diálisis.

DISCUSION

El tratamiento de la NL sigue siendo muy debatido^{18,19,21-23}. Existen distintos esquemas terapéuticos con diferentes fármacos inmunosupresores sin que se haya demostrado superioridad entre ellos, probablemente por la falta de ensayos clínicos controlados con un número de pacientes y tiempo de seguimiento adecuados. Aunque los glucocorticoides son el pilar del tratamiento tanto de las manifestaciones renales como sistémicas, en las formas graves de NL, los distintos autores abogan por los regímenes combinados de esteroides e inmunosupresores^{14,17-24}. Así, un metaanálisis publicado en 1997 basado en 19 ensayos clínicos efectuados entre 1970 y 1995 demostró la superioridad de la asociación de fármacos citotóxicos a la prednisona frente al tratamiento esteroideo aislado en la supervivencia tanto del paciente como de la función renal. Aparte del efecto beneficioso de los agentes alquilantes, la disminución de los esteroides contribuye a este aumento de supervivencia²¹.

Existen diversas modalidades de administración de ciclofosfamida. Algunos autores emplean pautas fijas que consisten en seis dosis mensuales seguidas de seis dosis trimestrales, como en nuestro caso, hasta completar 24 meses de tratamiento. Otros optan por pautas de duración variable en función de la respuesta del paciente. En ocasiones éstas son mensuales, y posteriormente trimestrales o incluso semanales²³⁻²⁹. La mayor duración de los tratamientos se ha asociado a una menor frecuencia de aparición de nuevos brotes y a una más lenta progresión de la nefropatía, aunque ciclos más cortos también han demostrado buenos resultados^{19,23,25,30}.

Con nuestro esquema terapéutico hemos obtenido buenos resultados en el 77% de los casos, bien sea en forma de remisión completa o parcial. Estos resultados son superponibles a los obtenidos por otros autores²⁹. En nuestro estudio observamos a partir del sexto mes de seguimiento un descenso significativo de la proteinuria, junto a un ascenso de la albúmina sérica y un mejor control tensional, datos similares a los descritos en otras series que emplean

un tratamiento similar²⁶⁻²⁹. Desde el punto de vista inmunológico también observamos un descenso de los marcadores de actividad a partir del sexto mes con una tendencia ascendente posterior de los anticuerpos antinucleares coincidiendo con el distanciamiento de las dosis. Aunque *a priori* este hallazgo podría interpretarse como un indicador de la necesidad de prolongar el tratamiento, no es estadísticamente significativo y no afecta en igual medida a los anticuerpos anti-DNA o a los niveles de complemento sérico, por lo que desconocemos su valor pronóstico.

Inicialmente, sólo cuatro pacientes presentaban insuficiencia renal (16%), porcentaje inferior al de otras series^{26,29}. A lo largo del período de seguimiento, dos pacientes desarrollaron insuficiencia renal, ambas presentaban una larga historia de nefropatía, con brotes de actividad e hipertensión de difícil control. Estos factores, como ya se ha descrito ampliamente en la literatura, contribuyen a la progresión de la nefropatía^{8-12,31,33,34}.

A pesar de lo alentador de los resultados, los efectos secundarios de los tratamientos empleados son otro factor a tener en cuenta en la morbi-mortalidad de los pacientes con NL^{22,31,32}. El uso prolongado de esteroides conduce a múltiples efectos indeseables, tales como el desarrollo de diabetes esteroidea, osteoporosis, hipertensión y aspecto cushingoide³². Por su parte, la ciclofosfamida también puede ocasionar complicaciones graves. Además de las alteraciones hematológicas o de su potencial oncogenicidad, por vía oral es especialmente urotóxica (cistitis hemorrágica, neoplasias uroteliales), aunque este hecho es menos frecuente si se administra en forma discontinua, en *bolus* hidratando adecuadamente al paciente durante el día de la administración³¹. Con estas medidas no hemos tenido ninguna de estas complicaciones. Los efectos secundarios más observados en nuestra serie han sido la leucopenia y las infecciones urinarias, sobre todo en mujeres. El porcentaje de casos graves ha sido muy escaso, destacando que estos episodios aparecieron fundamentalmente en varones. Dado que disponemos de un pequeño número de casos no podemos extraer conclusiones con significación estadística.

La evolución posterior, tras completar las 12 dosis de tratamiento ha sido variable y poco predecible, aun cuando se hubiera obtenido una respuesta satisfactoria inicial. En otras series, el porcentaje de recidivas se encuentra en torno al 36%²⁴. En nuestro caso a los 30 meses de seguimiento observamos una elevación de la proteinuria en algo menos de la mitad de los casos, mientras que la función renal se mantiene estable hasta los 36 meses, por lo que consideramos que la proteinuria constituye un marca-

dor más precoz de recidiva que el resto de parámetros analizados. Tras finalizar el tratamiento mantuvimos en la mayoría de los casos dosis bajas de esteroides y azatioprina, en algunos casos esteroides solos y en dos pacientes esteroides y ciclosporina. Estas distintas combinaciones no se diferenciaron en cuanto a la prevención de nuevos brotes, aunque dado que no fueron administradas aleatoriamente no podemos detectar diferencias. La presencia de recidivas plantea la necesidad de realizar estudios a largo plazo que evalúen tratamientos de mantenimiento posteriores.

Con el tratamiento empleado durante los brotes (6-metilprednisolona iv a dosis altas seguidos de prednisona oral y reinicio de ciclofosfamida parenteral o en algún caso inmunoglobulinas iv) hemos obtenido en todos los casos una buena respuesta, excepto en una paciente que evolucionó a insuficiencia renal terminal. El estudio histológico mostró alto índice de cronicidad. En este sentido la biopsia renal es de gran utilidad para sentar criterios pronósticos y terapéuticos y evitar tratamientos agresivos innecesarios con mayores riesgos para el paciente^{2,4,35}.

En conclusión, la asociación de ciclofosfamida parenteral y esteroides orales es una buena alternativa terapéutica en las formas severas de NL con buenos resultados a corto plazo y escasos efectos secundarios, aunque son necesarios estudios prospectivos que nos permitan diseñar las estrategias terapéuticas más adecuadas para el manejo a largo plazo de la nefropatía con los mínimos efectos adversos posibles derivados de ellas.

BIBLIOGRAFIA

1. Arce-Salinas CA, Villa AR, Martínez-Rueda JO, Muñoz L, Cardiel MH, Alcocer-Varela J, Alarcón-Segovia D: Factors associated with chronic renal failure in 121 patients with diffuse proliferative lupus nephritis: a case-control study. *Lupus* 4: 197-203, 1995.
2. Mosca M, Pasquariello A, Tavoni A, Moriconi L, Moneta I, Innocenti M, Bencivelli W, Bombardieri S: Predictors of renal outcome in diffuse proliferative glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 6: 371-378, 1997.
3. Registro de Glomerulonefritis. Sociedad Española de Nefrología. Epidemiología de las biopsias renales en España. Datos 1996-97. *Nefrología* XIX: 124-134, 1999.
4. Austin III HA, Boumpas DT, Vaughn EM, Balow JE. Predicting renal outcome in severe lupus nephritis: contributions of clinical and histological data. *Kidney Int* 45: 544-550, 1994.
5. Austin HA, Boumpas DT, Vaughn EM, Balow JE: High-risk features of lupus nephritis: importance of race and clinical and histological factors in 166 patients. *Nephrol Dial Transplant* 10: 1620-1628, 1995.
6. Davis JC, Tasiulas IO, Boumpas DT: Lupus nephritis. *Curr Opin Rheumatol* 8: 415-423, 1996.
7. Donadio JV, Hart GM, Bergstralh EJ, Holley KE: Prognostic determinants in lupus nephritis: a long-term clinicopathologic study. *Lupus* 4: 109-115, 1995.
8. Ward MM, Studensky S: Clinical prognostic factors in lupus nephritis. The importance of hypertension and smoking. *Arch Intern Med* 152: 208-228, 1992.
9. Rivera F, Daniel MA, Samper P, González C, Santiago C, Pascual E, Niembro E, Olivares J: Influencia de la hipertensión arterial en la evolución de la nefropatía lúpica. *Nefrología* VIII: 247-254, 1987.
10. Naiker IP, Chrystal V, Randereel G, Seedat YK: The significance of arterial hypertension at the onset of clinical lupus nephritis. *Postgrad Med J* 73: 230-233, 1997.
11. Frutos MA, Cabello M, Valera A, Aranda P, González-Molina M, Martínez González JM, Ramos B, Ruiz A, Martínez González JL, López de Novales E: Nefritis lúpica: estudio clínico y evolución de 18 pacientes con insuficiencia renal. *Nefrología* IX: 205-210, 1984.
12. Shayacul C, Ongajyooth L, Chirawong P, Nimmannit S, Parichatikanond P, Laohapand T, Vasuvattakul S, Vareesangthip K, Vanichakarn S, Malasit P: Lupus nephritis in Thailand: clinicopathologic findings and outcome in 569 patients. *Am J Kidney Dis* 26: 300-307, 1995.
13. Rose BD, Appel GB, Schur PH: Types of renal disease in systemic lupus erythematosus. Base de datos up-to-date 781: 4788, 1998.
14. Austin AH, Boumpas DT: Treatment of lupus nephritis. *Semin Nephrol* 16: 527-535, 1996.
15. Schieppati A, Remuzzi G: Prevalence and significance of hypertension in systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis* 21: 58-69, 1993.
16. Kashgarian M, Cohen JJ, Harrington JT, Madias NE: Lupus nephritis: lessons from the path lab. *Kidney Int* 45: 928-938, 1994.
17. Gruppo Italiano per lo Studio della Nefrite Lupica (GISNEL): Lupus nephritis: prognostic factors and probability of maintaining life supporting renal function 10 years after the diagnosis. *Am J Kidney Dis* 19: 473-479, 1992.
18. Berden JHM: Lupus nephritis. *Kidney Int* 52: 538-558, 1997.
19. Merkel F, Netzer KO, Gross O, Marx M, Weber M: Therapeutic options for critically ill patients suffering from progressive lupus nephritis or goodpasture's syndrome. *Kidney Int* 53: S31-S38, 1998.
20. Boletis JN, Boki C, Michael S, Stamatiadis DN, Kakopoulou L, Moutsopoulos C: Comparative study of pulse treatment with cyclophosphamide or immunoglobulin to sustain the remission of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 9: A 0725, 1998.
21. Bansal VK, Beto JA: Treatment of lupus nephritis: A meta-analysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis* 29: 193-199, 1997.
22. Ponticelli C: Treatment of lupus nephritis: the advantages of a flexible approach. *Nephrol Dial Transplant* 12: 2057-2059, 1997.
23. Boumpas D, Austin III HA, Vaughn EM, Klippel J, Steinberg AD, Yarboro CH, Balow JE: Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 340: 741-745, 1992.
24. Donadio JV Jr, Glassock RJ: Immunosuppressive drug therapy in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 21: 239-250, 1993.
25. Pablos JL, Gutiérrez-Millet V, Gómez-Reino JJ: Remission of lupus nephritis with cyclophosphamide and late relapses following therapy withdrawal. *Scand J Rheumatol* 23: 142-144, 1994.
26. Frutos MA, Rivilla A, García I, Burgos D, Valera A, Martín Reyes, Cabello M, López de Novales E: Tratamiento con ciclofosfamida intravenosa del lupus eritematoso sistémico severo. *Nefrología* X (Supl. 5): 88-93, 1990.

27. Zárraga S, Ruiz Muñoz LM, Muñiz R, Aurrekoetxea B, Muñoz RI, Martínez JM, Gainza FJ, Lampreabe I: Tratamiento de las formas proliferativa y membranosa de la nefropatía lúpica con ciclofosfamida intravenosa. *Nefrología* XIII: 538-544, 1993.
28. Santa Cruz F, Cuevas D, Barreto S, Mayor M, Breuer N: Tratamiento de la glomerulonefritis lúpica proliferativa difusa con ciclofosfamida por vía intravenosa. Experiencia en 11 pacientes. *Nefrología* XIII (Supl. 5): 103-105, 1993.
29. Guourley MF, Austin III HA, Scott D, Yarboro CH, Vaughan EM, Muir J, Boumpas D, Klippel JH, Balow JE, Steinberg AD: Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 125: 549-557, 1996.
30. Austin HA, Fessler BJ, Boumpas DT, Vaughan EM, Klippel JH, Balow JE: Prognostic indicators supporting use of short courses of pulse immunosuppression for severe lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 6: 411, 1995.
31. Steinberg AD, Gourley M: Cyclophosphamide in lupus nephritis. *J Rheumatol* 22: 1812-1815, 1995.
32. Bootsma H, Spronk P, Dersken R, De Boer G, Wolters-Dicke H, Hermans J, Limburg P, Gmelig-Meyling F, Kater L, Kalleenberg C: Prevención de recidivas en el lupus eritematoso sistémico. *Lancet* 345: 1595-1599, 1995.
33. Moroni G, Quaglini S, Maccario M, Banfi G, Ponticelli C: Nephritis flares are predictors of bad long-term renal outcome in lupus nephritis. *Kidney Int* 50: 2047-2053, 1996.
34. Korbet SM, Lewis EJ: The induction of a renal remission predicts long-term survival of severe lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 9: A 0408, 1998.
35. Ponticelli C, Moroni G: Renal biopsy in lupus nephritis, what for and how often? *Nephrol Dial Transplant* 13: 2452-2454, 1998.

Si desea suscribirse a la revista NEFROLOGIA,
llame a este teléfono

Rodolfo Ruiz o Felicidad Rey:

 91 358 86 57

NEFROLOGIA

Publicación Oficial de la Sociedad
Española de Nefrología

Director y Redactor Jefe: Rafael Matesanz

Distribución: Miembros de la Sociedad Española de Nefrología

Periodicidad: Bimestral. 6 números al año más Extra del Congreso

Incluida en el *Science Citation Index*, *Current Contents - Clinical Practice*, *Current Advances in Biological Sciences*, *Excerpta Médica*

En Nefrología se recogen los trabajos originales, revisiones y aportaciones de los miembros de esta Sociedad de ámbito nacional.

En su número extraordinario se presentan de forma monográfica un tema o evento de marcada trascendencia en el seno de la Nefrología Española, además de los resúmenes de las comunicaciones que se presentan en su Congreso o Reunión anual.