

Caso Clínico

Cecilia Trejo R.

Depto. de Reumatología,
Hospital San Juan de Dios

Numerosos estudios clínicos sobre agentes inmunosupresores se han publicado en diversas revistas científicas. Estas experiencias y los resultados sobre su uso nos permiten trabajar con una base razonable de conocimientos, tanto de los efectos beneficiosos como la de los adversos. Sin embargo, siempre hay que tener presente que la medicina en su realidad práctica tendrá un margen de incertidumbre que nunca podrá ser cubierto.

El caso clínico que presento a continuación es un ejemplo de lo difícil que es la terapéutica en algunos pacientes.

Se trata de una joven de 18 años que cursa un síndrome de sobreposición Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y Esclerosis Sistémica Progresiva (ESP) de dos años de evolución. Cuadro clínico:

LES: Compromiso de piel: alopecia, livedo reticularis, eritema malar y lesiones con aspecto psoriasisiforme, fotosensibilidad. Ulceras orales; miopatía lúpica con alza de hasta 1.830 U/l (VN: 10-80) de creatín fosfoquinasa, que revirtió con el uso de corticoides.

Alteraciones hematológicas: leucopenia de 2.500 blancos y VHS > 95; Hipocomplementemia C3: 70,4 mg/dl (75-140) y C4: 6,3 mg/dl (10-34); DNA (+) 152,1 IU/ml (ELISA); Sm (-); Ro (-), La (+) 27,4 UL/ml ANA (+) 1/1.280 patrón homogéneo. Paralelamente, presencia de anticoagulante lúpico y ausencia repetida de anticardiolipinas. Sin antecedentes de trombosis o abortos.

ESP: Frenillo corto; Raynaud severo de manos y piel, livedo de piel con calcificaciones ulceradas en la piel. Presencia de SCL 70 (+) en varias oportunidades en nivel alto 261,5 U.E (ELISA) (< 25), con anticentrómero (-). Compromiso pulmonar restrictivo. Biopsia de piel: Alteraciones cutáneas de esclerodermia. Calcinosis. TAC de tórax normal.

Durante la evolución clínica predominaron los síntomas de LES por sobre los de la ESP, en particular, las manifestaciones cutáneas. El fenómeno de Raynaud fue persistente.

Se inicia tratamiento con prednisona 0,5 mg/kg/día y plaquinol 200 mg/d. Más tarde se agrega Inmurán 100 mg, por falta de respuesta clínica y de laboratorio. Esta terapéutica sólo tuvo una respuesta parcial, por cuanto hizo episodios de actividad severa de vasculitis cutánea, alopecia y poliartritis, las cuales lograron atenuarse con el incremento de los corticosteroides a 1 mg/kg/d. Tal como podía esperarse, la paciente tuvo infecciones respiratorias a repetición; infecciones urinarias y ginecológicas.

Por estas circunstancias se pensó que era pertinente iniciar pulsos de ciclofosfamida, con el fin de disminuir los corticoides y, a su vez, lograr la mejoría de las manifestaciones clínicas rebeldes.

Después de efectuado el tercer pulso de ciclofosfamida, la paciente hizo saber que tenía un retraso del ciclo menstrual. La enferma siempre había expresado que no tenía actividad sexual. Este ocultamiento era el resultado de vivir en un lugar y en una familia muy tradicional que no aceptaría relaciones sexuales prematrimoniales. Clínicamente se comprobó un embarazo de ocho semanas.

Es sabida la posible acción teratogénica de la ciclofosfamida, sobre todo en etapas precoces del embarazo. Ante esta situación se planteaba un dilema ético y terapéutico. En consecuencia se informó detalladamente a la paciente y a los familiares del curso probable de la enfermedad, del efecto posible de la droga y de los resultados que un aborto podría producir en la evolución del LES. Todo esto tras una reunión clínica del Depto. de Reumatología del Hospital San Juan de Dios con un representante del comité de ética del Hospital, en la que se llegó a acuerdo en el qué y cómo in-

formar a la paciente y sus familiares. De la conversación del médico tratante con los interesados se decide no provocar el aborto y continuar el tratamiento con corticosteroides.

El embarazo evolucionó sin problemas hasta el tercer trimestre, en que se aprecia un retardo del crecimiento intrauterino, agregándose un oligoamnios que llegó a ser severo. El niño nace a las 36 semanas por vía vaginal, eutócico. Pesó 2.100 g. El control posterior del niño no demostró lupus neonatal. La madre evolucionó en forma estable. Dos meses después del nacimiento, la familia nota que el bebé no se mueve frente a estímulos auditivos. Se decide realizar potenciales evocados, demostrándose signos de hipoacusia severa a izquierda y moderada a derecha de origen predominantemente central. Según neurólogo infantil, es precoz aún para hablar de secuela neurológica.

Comentario

La experiencia clínica de la ciclofosfamida, en especial en el LES, se extiende por décadas. No cabe duda de su utilidad terapéutica, frente a la nefritis lúpica y sus consecuencias (su disminución en riesgo de enfermedad terminal, preservación de función renal, inducción en la remisión y necesidad de diálisis o trasplante renal), tanto en adultos como en niños. Se conoce también su ayuda en mielopatía transversa, psicosis lúpica, trombocitopenia refractaria a corticoides o a la esplenectomía; también, en vasculitis intestinal, mononeuritis múltiple, neuropatía óptica y hemorragia alveolar.

La ciclofosfamida es un agente alquilante. Inhibe ampliamente una variedad de procesos celulares y son citotóxicos por virtud de alquilación de varios constituyentes celulares. El efecto de la ciclofosfamida en los linfocitos parece deberse principalmente al entrecruzamiento de las hebras de DNA. Esta puede dar como resultado linfólisis y disminución de la respuesta proliferativa *in vitro*. En células que no están dañadas extensamente puede haber repolarización y el linfocito vuelve a recuperar su capacidad proliferativa. Debido a la lenta recuperación de las células B, el efecto es más pronunciado que en aquellas células T. Su acción es claramente dependiente de la dosis de la droga, duración de la terapia y la relación temporal de la administración de la droga con respecto al sistema inmune.

El riesgo de infertilidad y amenorrea en mujeres aumenta con el avance de la edad en el momento del inicio del tratamiento, altas dosis acumuladas y la mayor duración de la terapia. En pacientes con cáncer mamario, el promedio de dosis acumulada que se requiere para inducir amenorrea es de 5,2 g en mujeres entre 40 y 49 años y 9,3 g entre 30 y 39 años.

En animales se ha demostrado que la ciclofosfamida produce defectos teratogénicos al nacimiento. Un estudio en primates durante la exposición de la droga a temprana edad de gestación, demostró alteraciones como labio leporino y fisura palatina. La exposición en etapas tardías de la gestación induce dismorfismos craneofaciales.

En humanos se ha visto que el 40% de los pacientes que recibieron drogas contra el cáncer durante el embarazo, incluyendo la ciclofosfamida, tuvieron niños de bajo peso al nacer. Pero también se han descrito con el uso de ciclofosfamida durante el embarazo, recién nacidos normales y con malformaciones.

Los defectos congénitos observados en infantes expuestos en madres con cáncer o LES incluyen: Anormalidades faciales (nariz en puente, defectos palatinos, blefarofimosis bilateral con microftalmos, anormalidad en la inserción y forma de las orejas y microencefalías *borderline*). Anormalidades de piel y musculoesqueléticas (cuatro dedos en los pies, hipoplasia en la falange media del 5° dedo, ausencia de pulgares en los pies bilaterales, distrofia de uñas). A nivel visceral (ano imperforado, fístula rectovaginal y formación de una arteria coronaria). Además, retardo en el crecimiento y posible estabilización del desarrollo a los 10 meses de edad.

La exposición fetal en el 2° y 3er trimestre no es tan devastadora como en el 1er trimestre, pero se ha observado pancitopenia en recién nacidos expuestos durante la fase final de la gestación.

El riesgo de malformación congénita frente al uso de ciclofosfamida durante la gestación se ha estimado entre el 16% al 22%. El efecto a largo plazo en el útero expuesto a la droga es desconocido. Se conoce el caso de gemelos, en que uno hizo a los 11 años cáncer de tiroides papilar y a los 14 años un neuroblastoma; en cambio, su hermano tuvo un desarrollo normal.

Otro tema importante es la lactancia. La ciclofosfamida se concentra en la leche materna. Se han pesquisado dos lactantes con leucopenia después de recibir leche materna de madre en tra-

tamiento con esta droga. Por lo tanto, estaría contraindicada en la lactancia.

Creo adecuado mencionar el caso de los **corticoides** en el embarazo. Se sabe que ayudan en el mecanismo de antiinflamación y de la cascada inmunológica; pero no afectaría la fertilidad. Se sabe que su toxicidad produce cataratas, infecciones, necrosis ósea avascular, osteopenia, intolerancia a la glucosa, hipertensión arterial, ruptura prematura de membranas y preeclampsia. En estudio de animales, en roedores y conejos a altas dosis produciría fisura palatina.

La prednisona es metabolizada por la enzima placenta 11 hidroxilasa antes de llegar a la circulación fetal. El feto se expone solamente al 10% de la dosis materna para la prednisona y metilprednisolona. La betametasona y dexametasona atraviesan la placenta. En general, en los humanos no se han presentado malformaciones con los corticosteroides, salvo retardo del crecimiento intrauterino.

Los corticoides se concentran en la leche materna en pequeñas cantidades.

La Academia Americana de Pediatría considera compatible con la lactancia a la prednisona y metilprednisolona, pero no existe clara información para la betametasona y dexametasona.

En relación a nuestro caso, sólo el tiempo nos dirá si ese bebé realmente presentará una sordera central persistente o quizás otro problema en su desarrollo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Ortmann Robert A y Klipper John H. Update on cyclophosphamide for systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2000 (May); 26(2):363-75.
 - Rosalind Ramsey Goldman y Schilling Ellen. Immunosuppressive drug use during pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23:149-167.
 - Daniel P Stiles, Abba I Terr, Tristem G. Parslow: *Inmunología básica y clínica* 1996; 8ª edición: 991-92.
 - Grant W Cannon y Ward John R. Cytotoxic drugs and combination drug therapy. *Arthritis and allied conditions. Textbook of Rheumatology* 1997; 36:713-721.
-