

Gestación exitosa después de exposición inadvertida a ciclofosfamida durante el primer trimestre en una paciente con lupus activo. Reporte de caso

Mauricio Restrepo Escobar*

RESUMEN

La ciclofosfamida se debe evitar durante el embarazo por sus efectos teratogénicos reconocidos. Los embriones o fetos de madres que requieren el uso de ciclofosfamida, o que se exponen inadvertidamente a la misma, tienen usualmente un desenlace adverso. En muy raras ocasiones se han informado gestaciones exitosas a pesar del uso de este medicamento durante el embarazo. Presentamos un nuevo caso de gestación exitosa en una mujer con lupus activo renal y neuropsiquiátrico quien tuvo exposición a la ciclofosfamida durante el primer trimestre de su gestación.

PALABRAS CLAVE

Anomalías congénitas; Gestación; Lupus Eritematoso Sistémico; Teratógenos

SUMMARY

Successful pregnancy after inadvertent exposure to cyclophosphamide in the first trimester in a patient with active lupus. Case report

Cyclophosphamide should be avoided during pregnancy because of its known teratogenic effects. Embryos or fetuses of mothers who require the use of this drug or who have been inadvertently exposed to it usually have an adverse outcome. However, successful pregnancies have occasionally been reported despite the use of

* Profesor auxiliar, Sección de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
Correspondencia: mauresco90@hotmail.com

Recibido: noviembre 29 de 2010

Aceptado: febrero 17 de 2011

cyclophosphamide during it. We report a new case of successful pregnancy in a woman with active renal and neuropsychiatric lupus who had exposure to cyclophosphamide during the first trimester of pregnancy.

KEY WORDS

Congenital Anomalies; Pregnancy; Lupus Erythematosus, Systemic; Teratogens

REPORTE DEL CASO

En julio de 2009 fue atendida en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl, de Medellín, Colombia, una mujer de 30 años de raza mestiza por un cuadro clínico de 20 días de evolución de astenia, adinamia, anorexia, fiebre de 39 °C, úlceras orales, edema de miembros inferiores y brote cutáneo. No tenía antecedentes de importancia. Tenía dos hijos y su última menstruación había sido en marzo de 2009. En el examen físico se observaron úlceras orales, alopecia, eritema malar, lesiones discoides y placas eritematosas en cara, cuello y espalda. Los resultados de sus exámenes de laboratorio se presentan en la tabla n.º 1. Una prueba de embarazo inicial fue negativa. Se le hizo biopsia renal que mostró nefritis lúpica clase III proliferativa focal, con depósitos moderados de IgA, IgG, IgM, C3 y C1q, y con índices de actividad y de cronicidad de 1 y 0, respectivamente. En una biopsia de piel se halló dermatitis de interfaz sugestiva de lupus, además de vasculitis leucocitoclástica. Durante la hospitalización presentó dos episodios de convulsiones tónico-clónicas generalizadas que se trataron con fenitoína; se descartaron, mediante resonancia magnética cerebral y punción lumbar, lesiones estructurales o

vasculares e infecciones. Recibió tratamiento con tres pulsos de metilprednisolona de 500 mg y luego prednisolona 1 mg/kg/día con desmonte gradual. Dada la presencia de manifestaciones renales y neuropsiquiátricas se inició esquema mensual de ciclofosfamida (CFM) durante los meses de julio a octubre de 2009 (tabla n.º 2). Debido a dificultades en el seguimiento, no continuó el esquema de tratamiento y regresó a la consulta de Reumatología en enero de 2010. Sus medicaciones diarias incluían prednisolona 20 mg, cloroquina 150 mg, levotiroxina 50 µg, calcitriol 0,25 µg y fenitoína 400 mg. Se ordenó una nueva prueba de embarazo que resultó positiva. En una ecografía gestacional hecha el 28 de enero de 2010 se halló embarazo de 16 semanas, y se sugirió que el mismo se había iniciado el 8 de octubre de 2009 (el 30 de septiembre y 30 de octubre había recibido el tercer y cuarto pulsos de CFM, respectivamente). Con su aquiescencia se decidió continuar la gestación y ante la remisión completa de la enfermedad se suspendió la CFM y se continuó el tratamiento diario con prednisolona 10 mg, cloroquina 150 mg y azatioprina 125 mg. En abril de 2010 se informó retardo en el crecimiento intrauterino por lo cual se le hizo seguimiento periódico. Todas las evaluaciones ecocardiográficas descartaron bloqueos cardíacos u otras cardiopatías. En junio 24 de 2010 se le hizo cesárea a las 36 semanas de gestación y se obtuvo un recién nacido a término, de sexo masculino, que pesó 2.100 gramos, midió 47 cm y tuvo Apgar de 6 al minuto y de 10 a los 5 minutos. Durante el embarazo y los cinco meses de seguimiento posparto la paciente se mantuvo en remisión completa, asintomática y con resultados de laboratorio normales incluyendo función renal, hemograma, anti-ADN y niveles de complemento. Hasta el último control a finales de noviembre de 2010 tanto la madre como el hijo permanecieron asintomáticos.

Tabla n.º 1. Resultados de exámenes de laboratorio

Laboratorio	Al inicio (julio 2009)	Al final del embarazo (junio 2010)
Hb (g/dL)	10,9	14,0
Linfocitos/ μ l	600	2.300
Creatinina (mg/dL)	0,72	0,7
C3 (VN 90-180 mg/dL)	33	114
C4 (VN 10-40 mg/dL)	10,5	20,7
ANA	1/1.280 patrón moteado	
Anti-ADN	1/80	1/10
Sm (VN < 20 UI)	194	
RNP (VN < 20 UI)	236	
Ro (VN < 20 UI)	45	
La (VN < 20 UI)	4	
Anticoagulante lúpico	Negativo	Negativo
ACL IgG (GPL)	9,7	22,5
ACL IgM (MPL)	17,4	9,1
Proteinuria 24 horas (mg)	1.285	80

VN: valor normal; ANA: anticuerpos antinucleares; Sm: anticuerpos anti-Smith; RNP: anticuerpos antinucleoproteína; Ro: anticuerpos anti-Ro; La: anticuerpos anti-La; ACL: anticuerpos anticardiolipina.

Tabla n.º 2. Fechas y dosis de los pulsos de ciclofosfamida

Fecha	Dosis (mg)	Dosis acumulada (mg)
Julio 30	700	700
Agosto 31	1.000	1.700
Septiembre 30	1.000	2.700
Octubre 30	1.000	3.700

DISCUSIÓN

La ciclofosfamida (CFM) es un medicamento inmunosupresor y antineoplásico ampliamente utilizado. Es prodroga inactiva que después de la bioactivación enzimática actúa como un agente alquilante bifuncional. Su acción farmacológica inhibe la replicación del ADN y causa muerte celular por apoptosis. Es un agente citotóxico no específico de fase, pero tiene mayor acción sobre células rápidamente proliferantes (1).

La CFM se utiliza para el tratamiento de varios tipos de neoplasias (2) así como en una gran variedad de enfermedades reumatológicas, entre ellas lupus, vasculitis y artritis reumatoide (3). Debido a que la mayoría de las enfermedades autoinmunes son

comunes en mujeres en edad fértil, es muy frecuente que sea necesario utilizar este fármaco para tratar en ellas manifestaciones sistémicas graves. En las mujeres existe el riesgo de infertilidad y amenorrea asociadas con el uso de CFM; dicho riesgo aumenta a mayor edad y a mayor dosis acumulada (4).

La toxicidad aguda por CFM está relacionada con su citotoxicidad. Al igual que otros agentes alquilantes, la CFM es más tóxica en tejidos con rápida proliferación celular tales como el sistema hematopoyético, las células epiteliales del tracto gastrointestinal, los folículos pilosos y las gónadas. También tiene potencial carcinogénico y teratogénico (1). Este fármaco ha sido asignado a la categoría D durante el embarazo por la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados

Unidos (FDA, por la sigla en inglés de *Food and Drug Administration*). Aunque ha habido neonatos sanos de mujeres expuestas a CFM durante la gestación, la información disponible en humanos demuestra que son posibles la embriotoxicidad y la fetotoxicidad. A las mujeres en edad reproductiva se les debe advertir sobre los riesgos de embarazarse mientras reciben la terapia con CFM. Si el medicamento se usa durante el embarazo o si la paciente se embaraza mientras lo recibe, se le deben informar todos los riesgos potenciales para el feto.

Debido a que generalmente se evita la CFM durante la gestación, es difícil estudiar su impacto sobre la supervivencia fetal. La administración de CFM a animales gestantes durante el primer trimestre puede causar anomalías congénitas tales como exoftalmos, paladar hendido, alteraciones esqueléticas y retardo en el crecimiento (5). El riesgo de malformaciones congénitas se ha calculado en un 20% según estudios basados en pacientes con cáncer. Existen numerosos informes de casos de malformaciones en bebés nacidos de madres en tratamiento con CFM (6-8). Se ha descrito una embriopatía por CFM que incluye manifestaciones como retardo en el crecimiento, retraso en el desarrollo, craneosinostosis, blefarofimosis, puente nasal plano, orejas anormales y defectos distales de las extremidades, tales como pulgares hipoplásicos y oligodactilia (8).

En pacientes con lupus se ha reportado una alta tasa de abortos y muertes fetales con la exposición a CFM. En un informe de cuatro casos hubo desenlace adverso en todos ellos, lo que contrastó con la frecuencia de pérdida fetal de 31% en mujeres embarazadas con lupus grave pero que no necesitaron la CFM (9). A pesar de todo lo anterior, en la literatura existen también algunos reportes de embarazos exitosos de madres que recibieron CFM durante la gestación (10-12).

CONCLUSIÓN

En general se debe evitar la CFM durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Además, debido al paso del medicamento a la leche materna se lo debe evitar durante la lactancia. Sin embargo, en ciertas situaciones que atentan contra la vida

de la madre se puede llegar a utilizarla si no existe otra alternativa; de igual manera, si una mujer se embaraza inadvertidamente mientras está en tratamiento con CFM se puede plantear, de común acuerdo con los padres, continuar el embarazo, aunque existe una alta probabilidad de aborto o nacimiento prematuro, pero también la posibilidad de un desenlace exitoso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jonge ME de, Huitema ADR, Rodenhuis S, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of cyclophosphamide. *Clin Pharmacokinet*. 2005 Jan;44(11):1135-64.
2. Emadi A, Jones RJ, Brodsky RA. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009 Nov;6(11):638-47.
3. Marder W, McCune WJ. Advances in immunosuppressive therapy. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007 Aug;28(4):398-417.
4. Dooley MA, Nair R. Therapy Insight: preserving fertility in cyclophosphamide-treated patients with rheumatic disease. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008 May;4(5):250-7.
5. Ozolins TRS. Cyclophosphamide and the Teratology Society: an awkward marriage. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2010 Aug;89(4):289-99.
6. Kirshon B, Wasserstrum N, Willis R, Herman GE, McCabe ER. Teratogenic effects of first-trimester cyclophosphamide therapy. *Obstet Gynecol*. 1988 Sep;72(3 Pt 2):462-4.
7. Greenberg LH, Tanaka KR. Congenital anomalies probably induced by cyclophosphamide. *JAMA*. 1964 May 4;188:423-6.
8. Enns GM, Roeder E, Chan RT, Ali-Khan Catts Z, Cox VA, Golabi M. Apparent cyclophosphamide (cytoxan) embryopathy: a distinct phenotype? *Am J Med Genet*. 1999 Sep 17;86(3):237-41.
9. Clowse MEB, Magder L, Petri M. Cyclophosphamide for lupus during pregnancy. *Lupus*. 2005 Jan;14(8):593-7.
10. Fernández M, Andrade R, Alarcón GS. Cyclophosphamide use and pregnancy in lupus. *Lupus*. 2006 Jan;15(1):59.

11. Kart Köseoglu H, Yücel AE, Künefecı G, Ozdemir FN, Duran H. Cyclophosphamide therapy in a serious case of lupus nephritis during pregnancy. *Lupus*. 2001 Jan;10(11):818-20.

12. Gupta R, Deepanjali S, Thabah MM, Kaur P, Gupta S. Successful twin pregnancy while on cyclophosphamide therapy in a patient with lupus nephritis. *Rheumatol Int*. 2009 Oct;29(12):1503-5.

