

11237⁶⁵
2eje



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO LA RAZA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

EVALUACION DE DOS ESQUEMAS TERAPEUTICOS
PARA LA NEFROPATIA LUPICA EN NIÑOS

Profr. Cel. [Signature]

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A :

DRA. ELIZABETH HERNANDEZ ALVIDREZ



ASESOR:

DR. MARIO MATOS MARTINEZ

[Signature]

MEXICO, D. F.

1994

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

" EVALUACION DE DOS ESQUEMAS TERAPEUTICOS PARA "
LA NEFROPATIA LUPICA EN NIÑOS

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

DR. MARIO MATOS MARTINEZ

Nefrólogo Pediatra

Médico adscrito al Servicio de Nefropediatría

Hospital General Centro Médico La Raza

INVESTIGADORA ASOCIADA:

DRA. ELIZABETH HERNANDEZ ALVIDREZ

Médico Residente

Especialidad de Pediatría Médica

Hospital General Centro Médico La Raza

A MI MAMA:

*Por el amor ilimitado que nos
brinda a todos sus hijos,
y por ser un ejemplo a seguir.*

A JUAN:

*Por su amor y apoyo
incondicional.*

A LILI, MARCO, RAFA,

TIA LUPE Y ALE:

*Por ser una maravillosa
familia.*

AL DR. MARTO MATOS MARTINEZ:

*Por su valiosa colaboración
para la realización de
esta tesis.*

A TODOS LOS NIÑOS:

*Por ser la esperanza
de un mundo mejor.*

I N D I C E

| | |
|---------------------------------------|----|
| <i>Antecedentes Científicos</i> | 1 |
| <i>Material y Métodos</i> | 6 |
| <i>Resultados</i> | 8 |
| <i>Discusión</i> | 14 |
| <i>Conclusión</i> | 17 |
| <i>Gráficas</i> | 18 |
| <i>Bibliografía</i> | 24 |

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La nefritis se considera uno de los componentes más importantes del lupus eritematoso sistémico (LES). Los factores ambientales (particularmente luz ultravioleta y fármacos), hormonales, genéticos y virales han sido implicados en su patogénesis, la cual se caracteriza por una incontrolada producción de anticuerpos dirigidos contra múltiples antígenos endógenos originados en forma importante por la deficiencia de circuitos celulares supresores antígeno específicos, y por la presencia de complejos inmunes (1,2).

Las estructuras más afectadas son los glomérulos. La extensión de los cambios intersticiales, tubulares y vasculares corren paralelamente con la severidad de los cambios glomerulares, los cuales incluyen: inflamación y proliferación mesangial, endotelial así como la infiltración por monocitos y polimorfonucleares, también el depósito de complejos inmunes, la necrosis focal, picrosis, cariorrhexis e inclusión de cuerpos de hematoxilina (3,4).

Desde los años cincuentas se han reportado numerosos estudios de biopsias renales de pacientes con LES para definir las características patológicas, y así determinar el valor pronóstico de acuerdo a los hallazgos, con el fin de evaluar los efectos de la terapia e investigar los mecanismos inmunopatogénicos. A mediados de los sesentas Pollack, Pirani y Schwartz describieron 3 formas mayores

basadas principalmente en las características histológicas; posteriormente, Rothfield, McCluskey y Baldwin la clasificaron en las formas proliferativa focal, proliferativa difusa y membranosa (5). Después la Organización Mundial de la Salud (OMS) determinó una clasificación de la nefropatía lúpica, seguida por muchos investigadores con algunas modificaciones, integrada por seis clases: I) Cambios mínimos, II) Mesangial, III) Proliferativa focal, IV) Proliferativa difusa, V) Membranosa y VI) Esclerosis (6).

Se propuso una evaluación semicuantitativa para la actividad y cronicidad de las lesiones, para determinar la reversibilidad potencial de las mismas y predecir la respuesta a la terapéutica (7), sin embargo se considera que los índices de actividad y cronicidad fallan en identificar a los pacientes que desarrollarán falla renal terminal, por lo tanto no son útiles como guía terapéutica y apoyan poco al manejo del paciente con nefropatía lúpica terminal (8).

Se realizaron estudios por el Instituto Nacional de la Salud, de Estados Unidos de América, para medir los efectos de diferentes esquemas terapéuticos sobre la evolución morfológica de la nefropatía lúpica. Entre los tratamientos empleados se encuentran los siguientes: 1) Prednisona dosis inicial de 1mg/kg/día durante 4 a 8 semanas, seguido de cambios graduales según fue tolerado, 2) Azatioprina oral hasta 4mg/kg/día, 3) Ciclofosfamida vía oral

hasta 4mg/kg/día, 4) combinación de Azatioprina y Ciclofosfamida via oral hasta 1mg/kg/día de cada uno, 5) Ciclofosfamida intravenosa en "pulsos" a dosis de 0.5 a 1g/m²SC una vez al mes por 6 a 12 ciclos y posteriormente cada 3 meses más dosis bajas de Prednisona; se demostró que pacientes tratados solamente con Prednisona tuvieron falla renal progresiva siendo mayor después de 5 años, por otro lado, pacientes que recibieron fármacos citotóxicos presentaron estabilidad morfológica y su evolución fue más favorable, se confirmó la eficacia de los "pulsos" de Ciclofosfamida intravenosa cuyo riesgo para presentar los efectos secundarios acumulativos de citotóxicos fue menor que con la administración diaria via oral. Las complicaciones asociadas fueron infecciones graves, amenorrea y cistitis hemorrágica (9).

Sin embargo pocos son los estudios realizados en pacientes pediátricos, en los cuales se ha visto un efecto favorable con el uso de inmunosupresores, pero sin reportes de seguimiento a largo plazo, principalmente con la terapia intermitente de Ciclofosfamida intravenosa la cual podría reservarse a niños con enfermedad grave, resistencia a esteroides o inaceptables efectos secundarios de éstos (10).

En 1992 se reportó por el Departamento de Reumatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza un análisis de 34 casos de niños con LES refiriendo que el tratamiento con "pulsos" de

ciclofosfamida puede ser una alternativa eficaz (11), en el Servicio de Nefropediatría del Hospital General del Centro Médico La Raza se han empleado varios tratamientos para la nefropatía lúpica, de los cuales destacan:

- 1) Azatioprina vía oral 2-3mg/kg/día (disminuyendo la dosis si los leucocitos totales son menores de 5000 cel/mm^3) más Prednisona vía oral a dosis de $60\text{mg/m}^2 \text{ SC/día}$ con reducción gradual según la respuesta.
- 2) Ciclofosfamida intravenosa en "pulsos" a dosis de 0.75 a 1 gr/m² SC cada mes durante 6 a 12 ciclos posteriormente en forma trimestral, más Prednisona vía oral a $60\text{mg/m}^2 \text{ SC/día}$ con reducción gradual según la evolución.

Por lo anterior nos preguntamos: ¿Cuál de los dos esquemas terapéuticos anteriormente mencionados, empleados para la nefropatía lúpica en niños es el que da mejor evolución clínica, manifestándose con la remisión de la proteinuria, remisión de la hematuria y evitar la falla renal terminal?.

El objetivo general de esta investigación fue evaluar estos dos esquemas terapéuticos utilizados en niños para la nefropatía lúpica.

Nuestra hipótesis general fue que los pacientes con nefropatía lúpica tratados en el Servicio de Nefropediatría del Hospital General Centro Médico La Raza con Ciclofosfamida intravenosa en "pulso" más Prednisona vía oral tienen mejor evolución clínica que cuando se tratan con Prednisona más Azatioprina vía oral.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron todos los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de LES y evidencia de nefropatía lúpica atendidos en el Hospital General del Centro Médico La Raza durante el periodo comprendido de Noviembre de 1983 a Noviembre de 1993.

Se consideró como criterios de inclusión: los expedientes clínicos de los pacientes del sexo femenino o masculino, menores de 16 años, con diagnóstico de LES y datos de nefropatía lúpica.

No se incluyó a aquellos expedientes de pacientes sin evidencia clínica de nefropatía lúpica.

Se excluyeron del estudio los expedientes clínicos que no refirieron toda la información solicitada en el formato de recolección de datos.

Se acudió al archivo del Servicio de Nefropediatria, al archivo del Servicio de Patología y a los registros del laboratorio del Hospital General del Centro Médico La Raza para revisar los expedientes clínicos.

En la hoja de recolección de datos se registró de cada paciente lo siguiente: sexo, edad al momento de realizarse el diagnóstico de

LES y de la nefropatía, criterios de la Asociación Americana de Reumatología (ARA) que reunía, resultado del estudio histopatológico de la biopsia renal según la clasificación de la OMS, el esquema terapéutico empleado, así como la evolución clínica de la función renal, biometría hemática, inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM, CH50, C3, C4, anticuerpos antinucleares y antiDNA.

Se formaron dos grupos: uno se denominó Grupo A con pacientes que recibieron Azatioprina más Prednisona vía oral, y el otro, Grupo B con pacientes que recibieron Ciclofosfamida intravenosa en "pulsos" más Prednisona vía oral, con las dosis anteriormente referidas.

Para las características de los pacientes así como de la actividad de la nefropatía lúpica la información se analizó con estadística descriptiva, medidas de tendencia central. Para comparar los dos esquemas terapéuticos se empleó la prueba exacta de Fisher y para la evolución de la nefropatía se utilizó "t".

Con un nivel de significancia menor de 0.01

$H_0: A = B$

$H_1: A < B$

R E S U L T A D O S

Se revisaron 38 expedientes clínicos de niños con nefropatía lúpica, de los cuales se excluyeron 13 por no cumplir con toda la información requerida para el estudio. De los 25 restantes, 21 correspondieron al sexo femenino y 4 al sexo masculino (Fig. 1), con límites de edad de 5 a 15 años.

Todos los pacientes presentaron proteinuria, hematuria, elevación de azoados y disminución de la depuración de creatinina.

Grupo A:

Fueron 7 niñas (77.8%) y 2 niños (22.2%), la edad promedio fue de 10.9 ± 2.7 años (límites de 5 a 15 años) (Fig. 2). Los reportes histológicos de las biopsias renales fueron: Clase II en 2 pacientes, Clase IV en 6 pacientes y Clase V en 1 paciente (Fig. 3). Al inicio del tratamiento todos los pacientes presentaron proteinuria, con promedio de 2.3 ± 1.4 gr/L/24 hrs., el 100% presentó hematuria, la creatinina sérica al inicio del tratamiento fue en promedio de 1.5 ± 1.0 mg/dl. Seis pacientes tuvieron depuración de creatinina menor de $80\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2\text{SC}$. El periodo de seguimiento fue de 26 a 94 meses (mediana de 48 meses). Utilizamos la prueba de "t" para comparar la proteinuria al inicio del tratamiento con los resultados observados a los 6 meses y al término del estudio, no encontraron

do diferencia significativa ($p < 0.5$) y ($p < 0.9$) respectivamente. La creatinina tampoco presentó diferencia significativa a los 6 meses (p NS) ni al término del estudio. (Tabla 1).

| EVOLUCION DE LA FUNCION RENAL GRUPO A (AZATIOPRINA + PREDNISONA V.O.) | | | | |
|--|-------------------------|----------------|--------------------|-------------------------|
| Tiempo | Al inicio ' tratamiento | Seis meses ' | Al final ' estudio | p |
| Proteinuria (gr/L/24hrs) | 2.3 ± 1.4 | 1.32 ± 1.4 | 2.82 ± 3.9 | * < 0.5 ** < 0.9 |
| Creatinina sérica (mg/dl) | 1.5 ± 1.0 | 3.8 ± 5.9 | 3.9 ± 6.0 | * < 0.5 ** < 0.5 |

, $\bar{X} \pm 1 DS$

* A los 6 meses.

** Al final del estudio.

Tabla 1

Al final del estudio el 44.4% presentó mejoría de la hematuria, y el 55.6% mejoró la depuración de creatinina. Cuatro pacientes desarrollaron falla renal terminal (44.4%), todos ellos de la

Clase IV (Fig. 4). Se reportaron 3 pacientes con infección de vías urinarias, 2 con otitis media, 1 con celulitis malar, 1 con neumonía y 1 con vulvovaginitis, durante el tratamiento. Una paciente falleció por complicaciones propias de la insuficiencia renal crónica.

Grupo B:

Fueron 14 niñas (87.5%) y 2 niños (12.5%), con edad promedio de 10.5 ± 3.1 años, (límites de 5 a 15 años) (Fig. 5). Los reportes histológicos de las biopsias renales fueron: Clase III en 2 pacientes, Clase IV en 14 pacientes, uno de éstos evolucionó a la Clase VI según un reporte de control (Fig. 6). Al inicio del tratamiento todos los pacientes presentaron proteinuria con promedio de 2.67 ± 2.8 gr/L/24 hrs., el 100% con hematuria, la creatinina sérica promedio de 1.18 ± 0.6 mg/dl y la depuración de creatinina menor de $80\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2\text{SC}$. Con una mediana de seguimiento de 26 meses, límites de 5 a 72 meses. En el análisis la proteinuria disminuyó tanto a los 6 meses como al final del estudio, con diferencia significativa ($p < 0.05$) (Tabla 2). La creatinina sérica no presentó diferencia significativa en los mismos periodos (p NS). Al final del estudio la hematuria disminuyó en el 81.25% de los casos, la depuración de creatinina mejoró en el 75% .

| EVOLUCION DE LA FUNCION RENAL GRUPO B (CICLOFOSFAMIDA I.V. + PREDNISONA V.O.) | | | | |
|--|--------------------------|------------|---------------------|-----------------------|
| Tiempo | Al inicio tratamiento | Seis meses | Al final estudio | p |
| Proteinuria (gr/L/24hrs) | 2.67 ± 2.8 | 0.74 ± 1.3 | 0.54 ± 0.6 | * < 0.05 ** < 0.05 |
| Creatinina sérica (mg/dl) | 1.18 ± 0.6 | 1.19 ± 1.1 | 1.20 ± 1.1 | * > 0.9 ** > 0.9 |

1 $\bar{X} \pm 1 DS$

* A los 6 meses.

** Al final del estudio.

Tabla 2

Fuente: Expedientes clínicos

De este grupo 3 pacientes evolucionaron a la falla renal terminal (18.75%), todos ellos con reporte histológico inicial Clase IV (Fig. 7). Se reportaron durante el tratamiento 7 pacientes con infección de vías urinarias, 3 con infección de vías respiratorias bajas, 1 con otitis media, 1 con absceso glúteo, 1 con celulitis periorbitaria, 1 con necrosis avascular de rodilla, 1 con necrosis

avascular de cadera, en 3 pacientes se reportaron náuseas y vómitos importantes posterior a la aplicación de Ciclofosfamida en forma ocasional, en 4 pacientes se reportó caída de cabello. Una paciente falleció por complicaciones propias de la insuficiencia renal crónica.

Comparamos ambos grupos mediante el análisis estadístico de la prueba exacta de Fisher, encontramos que: al final del estudio no hubo diferencia estadísticamente significativa en la disminución de la proteinuria ($p=0.19$), en los cambios de la hematuria ($p=0.86$), creatinina sérica ($p=0.11$), ni en los cambios de la depuración de creatinina ($p=0.13$). Tampoco se encontró diferencia significativa en cuanto a la evolución hacia la falla renal terminal en ambos grupos ($p=0.20$) (Tabla 3).

EVOLUCION DE LA NEFROPATIA LUPICA
EN AMBOS GRUPOS

| | GRUPO A | | GRUPO B | | p |
|--------------------------|---------|-----|---------|-----|------|
| | C/M | S/M | C/M | S/M | |
| Proteinuria | 4 | 5 | 12 | 4 | 0.19 |
| Hematuria | 4 | 5 | 13 | 3 | 0.86 |
| Creatinina sérica | 3 | 6 | 11 | 5 | 0.11 |
| Depuración de creatinina | 2 | 4 | 12 | 4 | 0.13 |
| Insuficiencia renal | 5 | 4 | 13 | 3 | 0.20 |

C/M: Con mejoría al final del estudio

S/M: Sin mejoría al final del estudio

GRUPO A: Azatioprina + Prednisona V.O.

GRUPO B: Ciclofosfamida I.V. + Prednisona V.O.

Tabla 3.

Fuente: Expedientes clínicos.

D I S C U S I O N

Al igual que lo reportado en la literatura mundial encontramos que predominó el sexo femenino; la mayoría de los pacientes presentaron el tipo histológico Clase IV y todos los que presentaron falla renal terminal pertenecieron a esta clase, coincidiendo con la frecuencia reportada por otros autores [6,16].

El uso de inmunosupresores, así como la diálisis mejoró la supervivencia de los pacientes con nefropatía lúpica [2,7,14,16]. En un estudio multicéntrico a largo plazo, en mayores de 10 años, se encontró mejores resultados al utilizar Ciclofosfamida intravenosa que con inmunosupresores vía oral o Prednisona sola, para el tratamiento de la nefropatía, refieren que los efectos acumulativos de inmunosupresores administrados vía oral causan más efectos colaterales que la Ciclofosfamida intravenosa; al igual que lo reportado en la literatura [2,9,10,12,15] el uso de Ciclofosfamida endovenosa más Prednisona vía oral mejoró la nefropatía lúpica, con menos efectos colaterales que el uso de Azatioprina más Prednisona. Sin embargo al igual que lo publicado por otras series, nosotros encontramos que la evolución a insuficiencia renal crónica es similar usando los dos esquemas.

Aunque hubo infecciones importantes durante el tratamiento y esto

se debió a causas multifactoriales (estado inmunológico del paciente, edad y factores ambientales), ninguna de las defunciones fue por causa infecciosa (2,10,16).

Coincidimos con otros autores que las complicaciones menores fueron náuseas, vómitos y alopecia, sin embargo el número reportado en los expedientes fue reducido. No hubo casos de cistitis hemorrágica.

Ninguno de los pacientes de nuestra investigación presentó hepatotoxicidad por los inmunosupresores, ni se diagnosticaron procesos malignos asociados al tratamiento como lo está referido en la literatura (2,9,12) donde se observó este problema principalmente con la administración vía oral de dichos inmunosupresores a saber, con Ciclofosfamida un 17% y con Azatioprina 16% posterior a 10 años, por lo que es necesario ampliar el seguimiento de nuestros pacientes.

Los problemas asociados al uso de esteroides que presentaron los pacientes de nuestro estudio fueron principalmente manifestaciones de síndrome de Cushing y con menor frecuencia talla baja y necrosis aséptica, similar a lo referido por otros autores (13) y por lo tanto es importante asociar un inmunosupresor al tratamiento para reducir la dosis de esteroides y que tengan menos efectos colaterales.

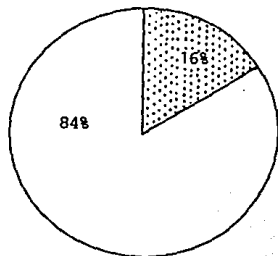
En los niños los signos y síntomas del LES son variables y la historia natural es impredecible, lo que hace necesaria la vigilancia por décadas de la nefropatía lúpica, ya que se ha reportado que hasta el 50% de los casos llegan a la falla renal terminal (17,18). Algunos se han inclinado al uso de Ciclofosfamida intravenosa debido a que la Azatioprina probablemente no sea de elección cuando está en peligro la vida del paciente, o cuando presenta alteraciones pulmonares, hematológicas y del sistema nervioso central (12,16). Además se ha demostrado que los "pulsos" mensuales de Ciclofosfamida a largo plazo reducen el promedio de exacerbaciones (17).

No encontramos en nuestro estudio diferencia estadísticamente significativa entre el uso de Ciclofosfamida intravenosa más Prednisona vía oral y el uso de Azatioprina más Prednisona vía oral en cuanto a los cambios de la función renal, sin embargo la muestra es pequeña por lo que se hace necesario incluir un número mayor de pacientes y continuar su seguimiento por mayor tiempo.

C O N C L U S I O N

- 1) La mejoría de la nefropatía lúpica fue similar en ambos grupos.
- 2) La evolución a la enfermedad renal terminal fue similar en pacientes que recibieron "pulsos" de Ciclofosfamida intravenosa más Prednisona vía oral y en los que recibieron Azatioprina más Prednisona vía oral.
- 3) Es necesario ampliar el estudio en el tamaño de la muestra y el tiempo de evolución.

DISTRIBUCION POR SEXO DE PACIENTES CON
NEFROPATIA LUPICA



□ Mujeres (21)

▨ Hombres (4)

Fuente: Expedientes clínicos

Fig. 1

DISTRIBUCION POR EDAD DE PACIENTES CON
NEFROPATIA LUPICA
GRUPO A

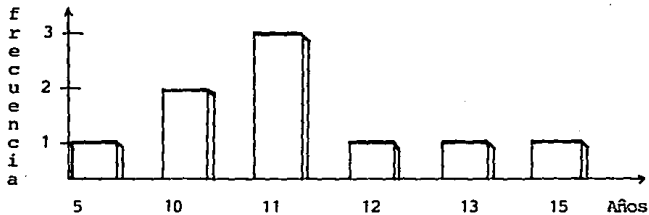


Fig.2

Fuente: Expedientes clínicos

GRUPO A: Azatioprina V.O. + Prednisona V.O.

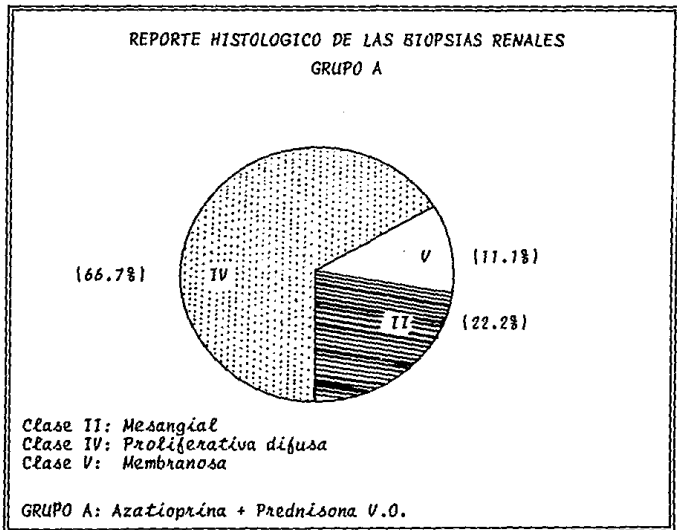
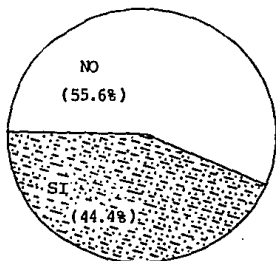


Fig. 3

PACIENTES CON I.R.C. AL FINAL DEL ESTUDIO

GRUPO A

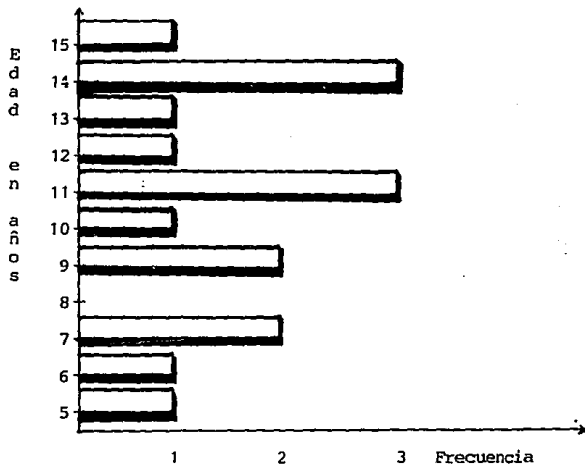


I.R.C.: Insuficiencia renal crónica.

Fig. 4 GRUPO A: Azatioprina V.O. + Prednisona V.O.

Fuente: Expedientes clínicos.

DISTRIBUCION POR EDAD DE PACIENTES
CON NEFROPATIA LUPICA
GRUPO B



GRUPO B: Ciclofosfamida I.V. + Prednisona V.O.

Fig. 5

Fuente: Expedientes clínicos.

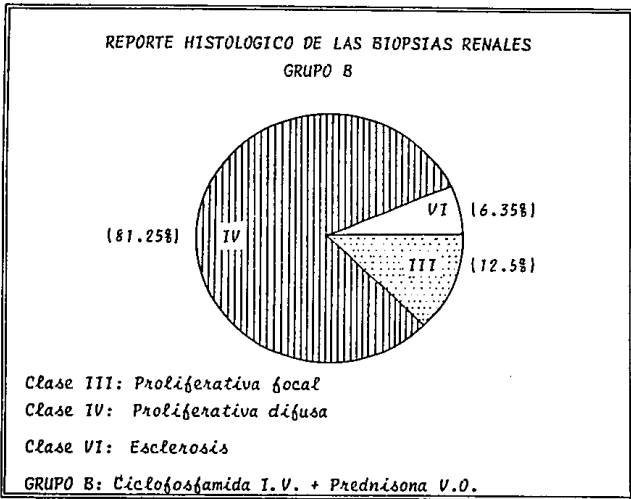
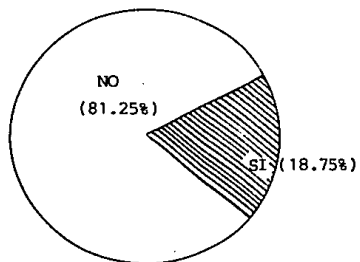


Fig. 6

PACIENTES CON I.R.C. AL FINAL DEL ESTUDIO

GRUPO B



I.R.C.: Insuficiencia renal crónica.

Grupo B: Ciclofosfamida I.V. + Prednisona V.O.

Fig. 7

Fuente: Expedientes clínicos.

B I B L I O G R A F I A

1. Steinberg AD, Klinman DM. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1988;14:25-41.
2. Balow JE, Austin HA III, Tosokos GC, et al. Lupus nephritis. *Ann Inter Med* 1987;106:79-94.
3. Balow JE, Austin HA III. Renal disease in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1988;14:117-133.
4. Grishman E, Gerber MA, Churg J. Patterns of renal injury in systemic lupus erythematosus: light and immunofluorescence microscopic observations. *Am J Kidney Dis* 1982;2(1 suppl):135-41.
5. McCluskey RT. The value of the renal biopsy in lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 1982;25:867-75.
6. Baldwin DS. Clinical usefulness of the morphological classification of lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1982;2(1 suppl):142-9.
7. Appel GB, Cohen DJ, Pirani CL, Meltzer JI, et al. Long-Term follow-up of patients with lupus nephritis. *Am J Med* 1987;83:877-85.
8. Schwartz MM, Shu-Ping Lan, Bernstein J, et al. Role of pathology indices in the management of severe lupus glomerulonephritis. *Kidney Int* 1992;42:743-48.

9. Austin HA III, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Eng J Med* 1986;314:614-19.
10. Lehman TJA, Sherry DD, Wagner-Weiner L, et al. Intermittent intravenous cyclophosphamide therapy for lupus. *J Pediatr* 1989;114:1055-60.
11. Ramírez LM, Bravo VG, Lavallo MC. Lupus eritematoso generalizado en la edad pediátrica. Análisis de 34 casos. *Boletín Med Hosp Infant Mex* 1992;49:717.
12. Lieberman JD, Shatten S Treatment disease-modifying therapies. *Rheum Dis Clin North Am* 1988;14:223-243.
13. Melo-Gomes JA. Problems related to systemic glucocorticoid therapy in children. *J Rheumatol* 1993;(suppl 37)20:35-9.
14. Fox L, Zager PG, Harford AM, et al. Lupus nephritis in a pediatric renal transplant recipient. *Pediatr Nephrol* 1992;6:467-9.
15. 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;340:741-745.
16. McCurdy DK, Lehman JA, Bernstein E, et al. Lupus Nephritis: prognostic factors in children. *Pediatrics* 1992;89:240-246.
17. Tejani A, Nicastri AD, Chun-Kuo Chen, et al. Lupus nephritis in black and hispanic children. *Am J Dis Child* 1983;137:481-483.

18. Garin EH, Donnelly WH, Fennell RS, et al. Nephritis in systemic lupus erythematosus in children. *J Pediatr* 1976;89:366-371.