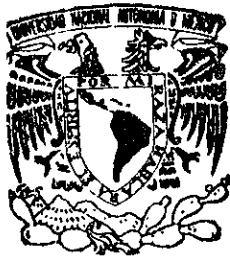


26
Lej.

11221



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO "LA RAZA"**

**RESPUESTA FUNCIONAL DE LA
GLOMERULONEFRITIS LUPICA A PULSOS DE
CICLOFOSFAMIDA**

No. DE REGISTRO 940460

T E S I S

**QUE COMO PARTE DE LOS REQUISITOS
PARA OBTENER EL TITULO DE**

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A

DRA. MARGARITA ESQUER MENDIVIL



IMSS

MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 1998

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

267056



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

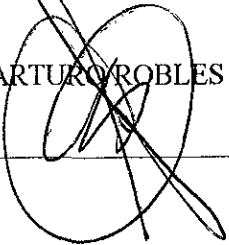
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

Nº Defensorio 97 690 0124
Provinciales 97 10 175

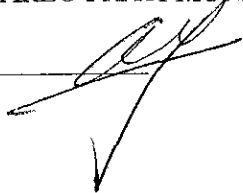
Jefe de División de Educación e Investigación Médica:

DR. ARTURO ROBLES PARAMO



Titular del Curso Universitario de Especialización:

DR. ALBERTO CARLO FRATI MUNARI

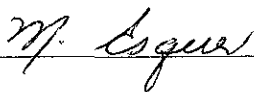


Hospital de especialidades

DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA

Médico residente del IV año de Medicina Interna

DRA. MARGARITA ESQUER MENDIVIL.



Este trabajo se realizó en el Servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico “La Raza”, bajo la dirección del Dr. José Alfredo Alfaro Mejía.

DEDICATORIA

A MIS HIJOS

César y Daniel, que con su amor
y comprensión me estimularon
a seguir adelante en todo momento.
Gracias amores, ahora puedo compensarlos
por todo ese tiempo que les correspondía y no pude darles.

A MI ESPOSO

Que resguardó en mi ausencia nuestro tesoro
máspreciado y que, a pesar de tantos momentos
difíciles, supo mantener la calma y me estimuló a seguir
adelante. ¡ Ha llegado el final!, el triunfo es de ambos.
¡Te quiero!

A MIS PADRES

Que, aunque se encuentren lejos físicamente, siempre
estuvieron cerca de mí.

A MIS MAESTROS

Que a diario aportaron su grano de arena para que
yo cumpliera con mi meta. Especialmente al Dr. Matamoros
y al Dr. Alfaro que, además de brindarme sus conocimientos y
enseñarme el camino que lleva a ser un Internista, también me
dieron su amistad.

¡MUCHAS GRACIAS!

MARGARITA

**RESPUESTA FUNCIONAL DE LA GLOMERULONEFRITIS
LUPICA A PULSOS DE CICLOFOSFAMIDA.**

INDICE.

	Pag.
Resumen.....	2
Abstract.....	3
Introducción.....	5
Material y métodos.....	9
Resultados.....	11
Discusión.....	17
Conclusión.....	19
Referencias bibliográficas.....	20
Tablas y gráficas.....	23

RESUMEN.

Objetivo. Determinar los cambios funcionales renales de la glomerulonefritis lúpica en respuesta a pulsos de ciclofosfamida.

Material y método. Se revisaron expedientes de pacientes con glomerulonefritis lúpica, encontrando 22 con biopsia renal, depuración de creatinina, albuminuria en orina de 24 hrs, química sanguínea, biometría hemática, examen general de orina y que habían sido tratados con pulsos mensuales de ciclofosfamida; en los cuales se midieron éstos parámetros al inicio (grupo I), a los 6 meses (grupo II) y a los 12 meses (grupo III).

Resultados. De 9 pacientes que tuvieron segunda biopsia, en 3 no hubo cambios, en 3 cambió a tipo menor de glomerulopatía en clasificación de la OMS y en 3 cambió a un tipo mayor. La depuración de creatinina resultó normal en 3 pacientes del grupo I, 6 del grupo II y 5 del grupo III; con depuración debajo de lo normal en 18 de 21 pacientes del grupo I, 12 de 18 del grupo II y 11 de 16 del grupo III. Hubo mejoría estadísticamente significativa $P < 0.05$ del grupo I al II. En albuminuria se encontró mejoría del grupo I al II, con diferencia estadísticamente significativa. En creatinina sérica se encontró mejoría clínica, sin diferencia estadística significativa. Sedimento urinario sin cambios relevantes, solo negatividad de cilindruria.

Conclusion. Los pulsos mensuales de ciclofosfamida mejoran la función renal, evidente desde el sexto pulso, con mejoría clínica y estadísticamente significativa, no obteniendo mejores resultados conforme aumentaban los pulsos.

ABSTRACT.

Objective. Determine renal functional changes of lupic glomerulonephritis in response to cyclophosphamide pulses.

Material and methods. The clinical records of patients with lupic glomerulo nephritis were reviewed, 22 were found which were treated with monthly cyclophosphamide pulses, and some clinical information such as renal biopsy, creatinine depuration, albumin in 24 hours urine, blood biochemistry, haematic biometry, and urinalysis, was also available. These parameters were assessed at the beginning of treatment (group I), and six (group II) or 12 (group III) months after treatment.

Results. Three out of 9 patients with biopsy performed after treatment, did not show any hystopathological change. Three showed less severe glomerulopathy according to the WHO classification, and the remaining 3 patients showed an increase of the histopathologic damage. Creatinine depuration was normal in 3 patients from group I, 6 from group II and 5 from group III, whereas low creatinine depuration was found in 18 out of 21 patients from group I, 12 out of 18 from group II, and 11 out of 16 from group III. A significant urine albumin reduction was found when comparing group I with group II. Although no statistical significant differences were found in seric creatinine, the patients showed clinical improvement. The urinalysis did not showed any relevant changes after treatment. Nevertheless, the patients seem to have less cylinders.

Conclusions. Monthly pulses of cyclophosphamide improve renal function, which is apparent after the sixth month of treatment, patients have significant clinical

improvement. Results were not better as the number of pulses were increased.

Palabras clave: glomerulonefritis lúpica, ciclofosfamida, depuración de creatinina.

INTRODUCCION.

EL Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, crónica y multisistémica. Está definido por sus características clínicas y la casi invariable presencia de anticuerpos antinucleares; puede manifestarse por una gran variedad de síntomas o signos (1). La nefritis lúpica (NL) permanece como la causa más frecuente de enfermedad relacionada a la muerte en LES, aproximadamente 25 % debutan con nefropatía(2,3). El riñón es la víscera más comúnmente afectada por el LES; con el uso de microscopio de luz o electrónico y con microscopio de inmunofluorescencia, al menos pequeñas anomalías se ven en la biopsia renal de casi todos los pacientes con LES. Aproximadamente el 75% de especímenes de biopsia renal reportados en algunas series han sido clasificadas como proliferativa focal, proliferativa difusa o glomerulonefritis membranosa (4). Se han utilizado diferentes tratamientos para la nefritis lúpica, incluyendo fibrinolíticos, irradiación total del cuerpo, plasmaféresis, esteroides y citotóxicos entre otros (2,5 a 15). Con lo que se ha observado mejor pronóstico en cuanto a la función renal es con el uso de drogas citotóxicas, con dosis menores que las usadas para terapia anticancerígena pero que causan inmunosupresión.

En el origen de la lesión glomerular, además de los depósitos de complejos inmunes, también contribuye la cascada de la coagulación, ya que se encuentran trombos en el 50 a 60% de las biopsias renales. También la trombosis glomerular está asociada con empeoramiento de la esclerosis glomerular. Los anticoagulantes no son efectivos en la lesión glomerular ya establecida. Reportes en glomerulonefritis experimental sugirieron que desfibrinación con **ancrod** (veneno

de la víbora malaya), podría abrir un nuevo camino para el tratamiento de la lesión glomerular de la NL proliferativa difusa. En un estudio realizado por Hariharan (11), en la que se trató a los pacientes con fibrinolíticos realizándose biopsia renal pre y postratamiento encontraron disminución en el índice de actividad (IA), disminución en la inflamación y en la presencia de trombos microvasculares sin cambios en el índice de cronicidad (IC). En el mismo estudio, al terminar tratamiento con ancrod, se les dio tratamiento con inmunosupresores (mostaza nitrogenada y prednisona), por lo que la preservación de la función renal a más largo plazo pudo ser una consecuencia al tratamiento con **ancrod** y/o a los inmunosupresores usados (11).

En un estudio por Strober, se les realizó irradiación linfoide total como alternativa a la terapia con drogas citotóxicas, observando mejoría de función renal y sin encontrar mayor índice de infecciones que con drogas citotóxicas, sin embargo no se obtienen beneficios adicionales, pero tampoco aumento del riesgo para neoplasias(12).

Las drogas citotóxicas como CFM y azatioprina se asociaron con tendencias favorables en nefritis lúpica, en algunos pero no en todos los estudios controlados, demostrando que la terapia con drogas citotóxicas es mejor que la prednisona para prevenir progresiva e irreversible destrucción de parénquima renal en pacientes con nefritis lúpica. (2).En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Salud de Bethesda MD (15) valoraron con biopsia renal previa al tratamiento y posterior al mismo, el impacto del tratamiento sobre la severidad de los cambios histológicos y los valores del índice de actividad para la primera y segunda biopsia en pacientes

recibiendo diferentes formas de tratamiento, (prednisona, azatioprina, CFM oral, CFM IV, azatioprina-CFM), encontrando que el tratamiento combinado con azatioprina y CFM fue mejor que la prednisona, con tendencia en dirección a reducción del riesgo de falla renal (15). En las pasadas 5 décadas ha habido un cambio con respecto a la evolución de la nefritis en LES, debido a la inclusión de nuevas terapias en su tratamiento, como el uso de inmunosupresores, tales como ciclofosfamida, que ha contribuido a la mejoría de la supervivencia y preservación de la función renal; la eliminación directa de los autoanticuerpos por plasmaféresis, pareció ofrecer una terapéutica prometedora en LES, sin embargo el alivio temporal a menudo es seguido por un rápido incremento en autoanticuerpos y una reactivación de la enfermedad si solamente se acompaña de bajos niveles de inmunosupresión. En 1994 se realizó un estudio con plasmaféresis y posteriormente aplicación de pulsos de CFM, se les realizó seguimiento a los 6 meses y un año, encontrando remisión clínica de la enfermedad, con buenos resultados también a largo plazo, sin embargo no fue posible decidir si la remisión se debió al tratamiento conjunto o a las altas dosis de CFM, tampoco se tenían las biopsias de todos los pacientes, solo 6 de 14 con tipos III o IV (14). En un estudio prospectivo publicado en 1994 para evaluar eficacia y seguridad de pulsos mensuales de CFM en nefritis lúpica severa, de los cuales 19 tenían biopsia renal previa al inicio del pulso de CFM, con predominancia de tipo IV de OMS y con índices de actividad y cronicidad en la mayoría, previos y posteriores al tratamiento, con realización de biopsia repetida entre 15 y 18 meses después; se encontró que se indujo remisión temprana de nefritis lúpica en la mayoría de los pacientes, con razonable seguridad a pesar de toxicidad mayor y de haber encontrado incrementado el índice de cronicidad en algunos de los pacientes.(6).

Para el mejor entendimiento de la nefritis lúpica se ha clasificado histológicamente en etapas que pueden ser diferenciadas con respecto a pronóstico, respuesta a terapia, y posiblemente inmunopatogénesis. La clasificación actualmente usada más ampliamente es la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2). Para valorar la posible reversibilidad de la enfermedad, agregando a la clasificación de la OMS tenemos a los índices de actividad y cronicidad, que la mayoría de los investigadores piensan que provee información pronóstica y ser de ayuda en determinar la terapia (2).

El presente estudio se realizó para determinar los cambios funcionales renales de la glomerulonefritis lúpica en respuesta a pulsos de CFM.

MATERIAL Y METODOS.

Se revisaron 90 expedientes clínicos de pacientes con lupus eritematoso sistémico, por criterios de la Asociación Americana de Reumatología (ARA), encontrando 22 pacientes con nefropatía lúpica establecida clínicamente, con biopsia renal y tratados posteriormente con pulsos de CFM intravenosa (IV), a dosis de un gramo mensual, ya sea como dosis única o dividida en dos dosis de 500 mg cada uno, previa hidratación IV y valoración médica, con variación del número de pulsos de 5 a 22. La evaluación clínica se realizó antes del inicio de los pulsos, a los 6 y a los 12 meses y consistió en la determinación de biometría hemática completa, química sanguínea, pruebas de función hepática, electrolitos séricos, examen general de orina (EGO), depuración de creatinina, albuminuria en orina de 24 horas y velocidad de sedimentación globular (VSG) antes de la primera BR, a los 6 meses de tratamiento y al terminar los 12 pulsos de CFM.

Se determinó como normal: hemoglobina en hombres arriba de 13.3 gr y en mujeres arriba de 11.7 gr, leucocitos arriba de 5000, linfocitos arriba de 1000, plaquetas de 150 a 450 000, VSG hasta 20 mm/hra, colesterol normal hasta 200 mg/dl, creatinina sérica hasta 1.3 mg/dl, proteínas totales de 6 a 8 gr, albúmina 3.5 a 5 gr, EGO con negatividad en hemoglobina, eritrocitos, leucocitos, cilindros, bacterias y proteínas (consideramos las proteínas negativas por debajo de 299 mg). La depuración de creatinina en orina de 24 hrs se consideró como normal de 90 ml/min o mayor, deterioro leve de 61 a 89 ml/min, moderado de 31 a 60 ml/min, grave de 11 a 30 ml/min y severo \leq de 10 ml/min; la albuminuria en 24 hrs debió ser negativa para considerarse como normal.

A todos los pacientes se les dio prednisona a dosis \leq de 25 mg, entre los pulsos, excepto en un paciente que se le dio 40 mg.

Se denominó grupo I al inicio, grupo II a los datos obtenidos a los 6 meses de tratamiento y grupo III a los datos obtenidos a los 12 meses de tratamiento.

El método estadístico utilizado para las mediciones fue de análisis de varianza y T pareada.

RESULTADOS.

De 152 pacientes que fueron hospitalizados en el servicio de Medicina Interna en el Hospital de Especialidades Centro Médico “La Raza”, con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico (LES), por criterios de la ARA, desde 1 de enero de 1995 al 30 de diciembre de 1997, se revisaron 90 expedientes, de los cuales 22 llenaron criterios; 21 mujeres y un hombre, con rango de edad de 18 a 46 años (promedio de 27.63 años), de los cuales todos tuvieron Biopsia Renal (BR) a su ingreso y 9 posterior a los pulsos de CFM; con laboratorio a su ingreso, a los 6 meses y al terminar los pulsos.

De los 9 pacientes con segunda biopsia, en 3 no hubo cambios (2 de tipo IV y 1 de tipo V); en 3 hubo cambio hacia un tipo menor de glomerulopatía en la clasificación de la OMS, (en 1 de IV a III, 1 de IV a II y 1 de III a II); en 3 hubo cambios para un tipo mayor de GMN de la clasificación de la OMS (2 de III a IV y 1 de IV a V).

La depuración de creatinina resultó normal en 3 pacientes del grupo I, 6 del grupo II y 5 del grupo III; leve en 4 pacientes del grupo I, 7 del grupo II y 5 del grupo III; moderado en 8 pacientes del grupo I, 3 del grupo II y 5 del grupo III; grave en 4 pacientes del grupo I, 1 del grupo II y 1 del grupo III; severo en 2 pacientes del grupo I, 1 del grupo II y 0 del grupo III. No se realizó el estudio en 1 paciente del grupo I, 4 del grupo II y 6 del grupo III. Se encontró diferencia estadísticamente significativa, con $P < 0.05$. comparando por grupos con T pareada, se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos I y II, con $P = 0.0402$; el

grupo I y el III también se encontró diferencia estadísticamente significativa, con $P = 0.0358$.

La albuminuria en orina de 24 hrs, se encontró positiva en 11 de 18 pacientes del grupo I (rango: 0.43 – 11g); en 6 de 11 pacientes del grupo II (rango: 0.18 – 3.6 g) y en 6 de 11 pacientes del grupo III (rango 0.78 – 4.9 g), con diferencia estadísticamente significativa $P < 0.05$. Comparando por grupos, el grupo I y el III se encontró diferencia significativa, el I con el II también se encontró diferencia significativa, pero el II con el III, no hubo diferencia estadísticamente significativa.

Con respecto a la biometría hemática, al inicio se tuvo en los 22 pacientes, con hemoglobina (Hb) en promedio de 10.85 g (rango: 7.9 - 15.2 g); a los 6 meses se tuvo el dato en 21 pacientes, con promedio de Hb de 11.99 g (rango: 5.7 - 15.6 g), posterior a los 12 pulsos se tuvo el dato en 19 pacientes, con Hb en promedio de 12.94 g (rango: 7.8 - 15.3 g). Los leucocitos al inicio se tuvieron en 21 pacientes, con promedio de 9014 (rango: 2200 - 22 200); a los 6 meses se tuvo el dato en 20 pacientes, con promedio de 5830 (rango: 2200 - 10 200); a los 12 meses de tratamiento se tuvo el dato en 19 pacientes, con promedio de 5878 (rango: 1000 – 10800). Los linfocitos al inicio se tuvieron en 19 pacientes, con promedio de 2198 (rango: 500 – 5500), en 3 pacientes de 500 a 900; a los 6 meses de los pulsos de CFM, se tuvo el dato en 20 pacientes, con promedio de 1514 (rango: 200 – 2100), en 4 pacientes de 600 a 800; a los 12 pulsos se tuvo el dato en 19 pacientes, con promedio de 1278 (rango: 200 – 2100), en 5 pacientes de 200 a 800.

Se obtuvo información sobre número de plaquetas al inicio del tratamiento en 19

pacientes, con promedio de 249 632 (rango: 70 000 - 490 000), en 5 pacientes hubo trombocitopenia. A los 6 meses del tratamiento se tuvo en 18 pacientes, con promedio de 266 667 (rango: 112 000 - 547 000), trombocitopenia en un paciente; a los 12 pulsos en 15 pacientes con promedio de 228 200 (rango: 104 000 - 439 000), trombocitopenia en 3 pacientes.

La velocidad de sedimentación globular se encontró elevada en 8 de 10 pacientes del grupo I (rango: 21 – 39mm/hra), en 2 de 7 pacientes del grupo II (rango: 22 - 36 mm/hr) y en 6 de 11 del grupo III (rango: 24 - 38 mm/hr).

Se obtuvo el dato de albúmina sérica en 16 pacientes del grupo I, con promedio de 3.03 g (rango: 1.2 –4.3 g); 14 pacientes del grupo II con promedio de 4.01 g (rango:3.2 –4.6 g); en 13 pacientes del grupo III con promedio de 3.81 g (rango 2.3 –4.9 g).Se encontró diferencia estadísticamente significativa, con $P = 0.0193$. Comparando por grupos, el grupo I contra el II si se encontró diferencia estadísticamente significativa, con $P < 0.05$, el I con el III no se encontró diferencia estadísticamente significativa; comparando el II con el III no se encontró diferencia estadística significativa.

De proteínas totales en 16 pacientes del grupo I, promedio de 5.7 g (rango:3.3 – 7.7 g); en el grupo II en 16 pacientes con promedio de 6.3 g (rango:5.3 – 7.5 g) y en 16 pacientes del grupo III, con promedio de 6.6.g (rango: 5.2 – 8.1 g). Se encontró diferencia estadísticamente significativa con $P = 0.0238$; comparando por grupos el I contra el III sise encontró diferencia significativa con $P < 0.05$, el I con el II no hubo diferencia estadísticamente significativa , el II con el III no hubo diferencia estadísticamente significativa.

El colesterol sérico se encontró elevado en el grupo I en 11 de 17 pacientes,

promedio de 240.23 mg/dl (rango: 108 a 529 mg/dl) comparado con 5 de 17 pacientes en el grupo II, promedio de 196.5 mg/dl (rango: 123 a 446 mg/dl). No se encontró diferencia estadísticamente significativa, con $P = 0.343$.

La creatinina sérica se tuvo en 21 pacientes del grupo I, promedio de 1.60 mg/dl, (rango: 0.6 – 4.6 mg/dl); en el grupo II en 21 pacientes, con promedio de 1.18 mg/dl (rango:0.5 – 3.6 mg/dl); en el grupo III en 18 pacientes, promedio de 1.18 (rango:0.7 –4.2 mg/dl.). No se encontró diferencia estadísticamente significativa, con $P = 0.381$.

La creatinina sérica (Cr S) estuvo normal en 13 de 21 pacientes del grupo I, en 18 de 21 del grupo II y en 18 de 19 pacientes del grupo III, siendo el promedio inicial de 0.95 mg/dl y el final de 0.91 en el grupo de los pacientes que tuvieron la creatinina sérica normal.. Un paciente con creatinina elevada (4.6 mg/dl) permaneció sin cambios después de 12 meses de tratamiento (4.2 mg/dl). Cinco pacientes mostraron reducción evidente de concentración de CrS con rango alto de 1.6 a 4.6 mg/dl al inicio y bajos al final con rango de 0.8 a 1.3 mg/dl, con promedio inicial de 2.68 y reducción a 1.02 mg/dl. Solo un paciente presentó elevación de CrS a pesar de 5 pulsos de CFM con basal de 2.6 y elevación a 3.1 mg/dl a los 6 meses, con deterioro posterior de la función renal, ameritando finalmente diálisis peritoneal por insuficiencia renal crónica, la BR había revelado GMN tipo IV. En un paciente no se tiene la determinación inicial de la CrS, pero a los 6 meses y al año fue normal con 1 mg/dl. En los pacientes No. 7 y 18 no se contó con las determinaciones posteriores, pero la inicial fue normal 0.7 mg/dl.

En los electrolitos séricos no se encontraron cambios relevantes. Dos pacientes presentaron Herpes Zoster durante los pulsos, tratados con aciclovir, sin ameritar suspenderlos. En un paciente se comprobó infección de vías urinarias por urocultivo, tratado con antibióticos, sin ameritar suspensión de los pulsos.

En el grupo I, en el examen general de orina, se encontró leucocituria en 19 pacientes, con rango de 1 a 30 leucocitos por campo, negativo en un paciente; en el grupo II, se encontró positiva en 19 pacientes, con rango de 1 a 13 por campo, negativo en un paciente; en el grupo III, se encontró positivo en 17 de 17 pacientes (rango: 1 a 20 por campo). No se encontró diferencia estadísticamente significativa con $P = 0.164$.

La hemoglobinuria, en el grupo I se encontró positiva en 12 pacientes, rango de 1 a 4 +, negativo en 8 pacientes; en el grupo II se encontró positivo en 13 pacientes (rango 1 a 4 +), negativo en 7 pacientes; en el grupo III positivo en 5 pacientes (rango 1 a 4 +), negativo en 12 pacientes; no se encontró diferencia estadísticamente significativa con $P = 0.125$.

La eritrocituria en el grupo I, se encontró positiva en 18 de 18 pacientes (rango 1 a 40 por campo), en el grupo II se encontró positiva en 14 pacientes (rango 1 a 55 por campo), en 5 negativo; en el grupo III, se encontró positiva en 12 de 12 pacientes (rango 1 a 20 por campo), con diferencia estadísticamente significativa y $P = 0.0190$; comparando por grupos en el I contra el III si se encontró diferencia estadísticamente significativa, con $P < 0.05$, el I contra el II no se encontró diferencia estadísticamente significativa, el II contra el III si se encontró diferencia estadísticamente significativa.

Los cilindros en el grupo I, se encontraron positivos en 6 pacientes (rango de 1 a 8

por campo), negativo en 14 pacientes; en el grupo II fueron negativos en 20 de 20 pacientes en el grupo III, 17 de 17 fueron negativos. Se encontró diferencia estadísticamente significativa con $P = 0.00248$.

Las bacterias en el grupo I, se encontraron positivas en 8 de 8 pacientes (rango de 1 a 4 +); en el grupo II, 5 de 20 pacientes fueron positivos (rango 1 a 4 +), negativo en 15; en el grupo III se encontró positivo en 5 pacientes (rango de 1 a 2+), negativo en 10 pacientes; No se encontró diferencia estadísticamente significativa con $P = 0.497$.

La proteinuria, en el grupo I, se encontró positiva en 11 pacientes (rango: 300 - 3750 mg), negativo en 9 pacientes; en el grupo II se encontró positiva en 6 pacientes (rango: 300 - 4800 mg), negativo en 14 pacientes; en el grupo III se encontró positiva en 6 pacientes (rango: 500 a 5750 mg), negativo en 11 pacientes. No hay diferencia estadísticamente significativa, con $P = 0.0833$.

DISCUSION.

Los resultados de éste estudio demostraron que la administración de pulsos mensuales de CFM, mejoran la función renal, como se demuestra al mejorar la depuración de creatinina de un promedio de 39.1 ml en el primer grupo, a 53.33 ml/min en el II grupo y 54.9 ml/min en el tercer grupo. Estadísticamente significativo con $P = 0.0401$. Encontramos también que la diferencia se da del grupo I al grupo II, sin diferencia significativa del II al III, por lo que podríamos obtener la mejoría significativa en la función renal del paciente con seis pulsos de CFM. Lo mismo ocurre con la albuminuria en 24 hrs, donde se observa diferencia estadísticamente significativa con $P < 0.05$ del grupo I al II, sin diferencia del II al III. Con la albúmina sérica también se tiene la diferencia del grupo I al II, sin encontrar diferencia del II al III, en cambio con las proteínas totales, la diferencia se obtiene del grupo I al III. Con el colesterol sérico aunque no se encuentra diferencia estadísticamente significativa, si se observa diferencia clínica, con disminución del colesterol sérico en promedio.

Valorando el sedimento urinario previo al tratamiento y posterior a él, encontramos mejoría clínica tanto en hemoglobinuria, eritrocituria, cilindruria, y proteinuria, Sin cambios relevantes en leucocituria, pero sin diferencia estadística significativa, exceptuando para cilindros y proteínas.

En la BH, se observa leve mejoría en anemia, con relevancia clínica. Los leucocitos, neutrófilos y plaquetas sin relevancia, encontrando linfopenia progresiva conforme aumentaban los pulsos de CFM, con promedio aún aceptable,

pero en 5 pacientes leucopenia severa (200 a 800).

La VSG sin cambios relevantes. El colesterol sérico disminuyó al término de los pulsos, probablemente debido a disminución de dosis de esteroides.

La CrS se encontró normal en la mayoría de los pacientes, sin cambios con los pulsos de CFM, en un paciente que tenía Cr alta, no siguió aumentando, y en 5 pacientes con Cr sérica alta, hubo mejoría evidente, con reducción a límites normales, pero estadísticamente no significativo. En un paciente hubo deterioro rápido de función renal, ameritando diálisis peritoneal a pesar de 5 pulsos de CFM. Aunque no era el objetivo de éste trabajo, durante la revisión se encontró que 2 pacientes tuvieron HZ, sin estar relacionados a los niveles más bajos de linfocitos, con respuesta inmediata a tratamiento con aciclovir y que no ameritaron suspensión de los pulsos.

En ningún paciente se encontró hematuria macroscópica.

CONCLUSION.

Los pulsos mensuales de CFM, mejoran la función renal, evidentes desde el sexto pulso y con mejoría clínica y estadísticamente significativas, no obteniendo mejores resultados conforme aumentaban los pulsos, excepto para las proteínas totales.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Mills J. Systemic Lupus Erythematosus. N Engl J Med ,1994;330:26:1871-7.
- 2.Sesso R, Monteiro M, Sato E, et al. A Controlled Trial of Pulse Cyclophosphamide Versus Pulse Methylprednisolone in Severe Lupus Nephritis. Lupus. 1994;3: 107-12.
- 3.Abu-Shakra M, Urowitz M, Gladman D, et al.Mortality studies in Systemic Lupus Erythematosus. Results from a single Center. Predictor variables for mortality.J Rheumatol. 1995;22:7:1265-70.
- 4.Velazquez F and Casas E. Renal Transition forms in Lupus Nephritis:Clinical-pathological correlations. Patologia;28:115-121.
- 5.Goodman A,Rall T, Nies A, et al. Las bases farmacológicas de la terapéutica, 8a Ed. 1178-79.
- 6.Valeri A, Radhakrishnan J,Estes D, et al. Intravenous Pulse Cyclophosphamide treatment of severe Lupus Nephritis: a prospective five-year study. Clin Nephrol.1994;42:2:71-78.
- 7.Mc Cune J,Golbus J, Zeldes W, et al.Clinical and immunologic effects of monthly administration of intravenous cyclophosphamide in severe systemic Lupus

Erythematosus. *N Engl J Med.* 1988;318:22:1423-1431.

8. Mao Chan T, Keung F, Wong R, et al. Sequential Therapy for Diffuse Proliferative and Membranous Lupus Nephritis: Cyclophosphamide and Prednisolone Followed by Azathioprine and Prednisolone. *Nephron.* 1995;71:321-327.

9. Eiser A, Grishman E and Dreznin S. Intravenous pulse cyclophosphamide in the treatment of type IV Lupus Nephritis. *Clin Nephrol.* 1993;40:3:155-159.

10. Esdaile J, Joseph L, Mackenzie T, et al. The benefit of early treatment with immunosuppressive agents in Lupus Nephritis. *J Rheumatol.* 1994;21:11:2046-2051.

11. Hariharan S, Pollak V, Kant K, et al. Diffuse proliferative Lupus Nephritis: long term observations in patients treated with anacrod. *Clin Nephrol.* 1990;34:2:61-69.

12. Strober S, Farinas C, Field E, et al. Lupus Nephritis after total lymphoid irradiation: persistent improvement and reduction of steroid therapy. *Ann Int Med.* 1987;107:5:689-690.

13. Donadio J and Glasscock R. Immunosuppressive drug therapy in Lupus Nephritis. *Am J Kid Dis.* 1993;21:3:239-250.

14. Euler H, Schroeder J, Harten R, et al. Treatment-free remission in severe systemic lupus erythematosus following synchronization of plasmapheresis with

subsequent pulse cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.*1994;37:12: 1784-93.

15. Balow J, Austin H, Muenz L, et al. Effect of treatment on the evolution of renal abnormalities in lupus nephritis. *N Engl J Med.*1984;311:8:191-195.

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

PACIENTE	EDAD	SEXO	TIPO DE GMN
1	28	F	V
2	35	F	IV
3	46	F	III
4	24	F	IV
5	26	F	IV
6	21	F	IV
7	27	F	IV
8	22	F	IV
9	37	F	IV
10	29	F	IV
11	29	F	IV
12	43	F	IV
13	22	F	IV
14	18	F	IV
15	26	F	IV
16	29	F	IV
17	28	F	V
18	31	F	IV
19	23	M	IV
20	18	F	III
21	23	F	V
22	23	F	III

GRADO DE DETERIORO DE LA DEPURACION DE CREATININA
(ml/min) EN ORINA DE 24 HORAS

GRADO DE DETERIORO	GRUPO		
	I	II	III
NORMAL	3	6	5
LEVE	4	7	5
MODERADO	8	3	5
GRAVE	4	1	1
SEVERO	2	1	0
NO SE REALIZO	1	4	6
TOTAL	22	22	22

Depuración en ml/min. Normal: ≥ 90 ; leve, 61 a 89; moderado, 31 a 60;
grave, de 11 a 30; severo, ≤ 10

CASOS DE ALBUMINURIA EN ORINA DE 24 HORAS

GRUPO	POSITIVOS/TOTAL DE PACIENTES	RANGO (g)
I	11/18	0.43 - 11.0
II	6/11	0.18 - 3.6
III	6/11	0.78 - 4.9

Grupo I, al inicio del tratamiento; Grupo II, a los seis meses de tratamiento; Grupo III, los 12 meses de tratamiento.

SEDIMENTO URINARIO EN LOS PACIENTES CON GLOMERULONEFRITIS LUPICA

GRUPO	SEDIMENTO URINARIO I											
	LEUCOCITURIA				HEMOGLOBINURIA				ERITROCITURIA			
	SIN DATOS	NEGATIVO	POSITIVO	RANGO	SIN DATOS	NEGATIVO	POSITIVO	RANGO	SIN DATOS	NEGATIVO	POSITIVO	RANGO
I	2	1	19	1 A 30	2	8	12	1 A 4 +	4	0	18	1 A 40
II	2	1	19	1 A 13	2	7	13	1 A 4 +	3	5	14	1 A 55
III	5	0	17	1 A 20	5	12	5	1 A 4 +	10	0	12	1 A 20

GRUPO	SEDIMENTO URINARIO II											
	SIN DATOS	CILINDROS			BACTERIAS				PROTEINAS			
		NEGATIVO	POSITIVO	RANGO	SIN DATOS	NEGATIVO	POSITIVO	RANGO	SIN DATOS	NEGATIVO	POSITIVO	RANGO Mg
I	2	14	6	1 A 8	14	0	8	1 A 4 +	2	9	11	300 A 3750
II	2	20	0	0	2	15	5	1 A 4 +	2	14	6	300 A 4800
III	5	17	0	0	7	10	5	1 A 2 +	5	11	6	500 A 5750

ALBUMINA, PROTEINAS TOTALES Y CREATININA SERICAS EN
 PACIENTES CON GLOMERULONEFRITIS LUPICA TRATADOS
 CON PULSOS DE CICLOFOSFAMIDA

GRUPO	ALBUMINA (g/dl)			PROTEINAS TOTALES (g/dl)			CREATININA (mg/dl)		
	NO DE PACIENTES	PROMEDIO	RANGO	NO DE PACIENTES	PROMEDIO	RANGO	NO DE PACIENTES	PROMEDIO	RANGO
I	16	3.03	1.2 A 4.3	16	5.7	3.3 A 6.7	21	1.6	0.6 A 4.6
II	14	4.01	3.2 A 4.6	16	6.3	5.3 A 7.5	21	1.1	0.5 A 3.6
III	13	3.81	2.3 A 4.9	16	6.6	5.2 A 8.1	18	1.1	0.7 A 4.2

Grupo I, al inicio del tratamiento; Grupo II, a los 6 meses de tratamiento, Grupo III, a los 12 meses de tratamiento

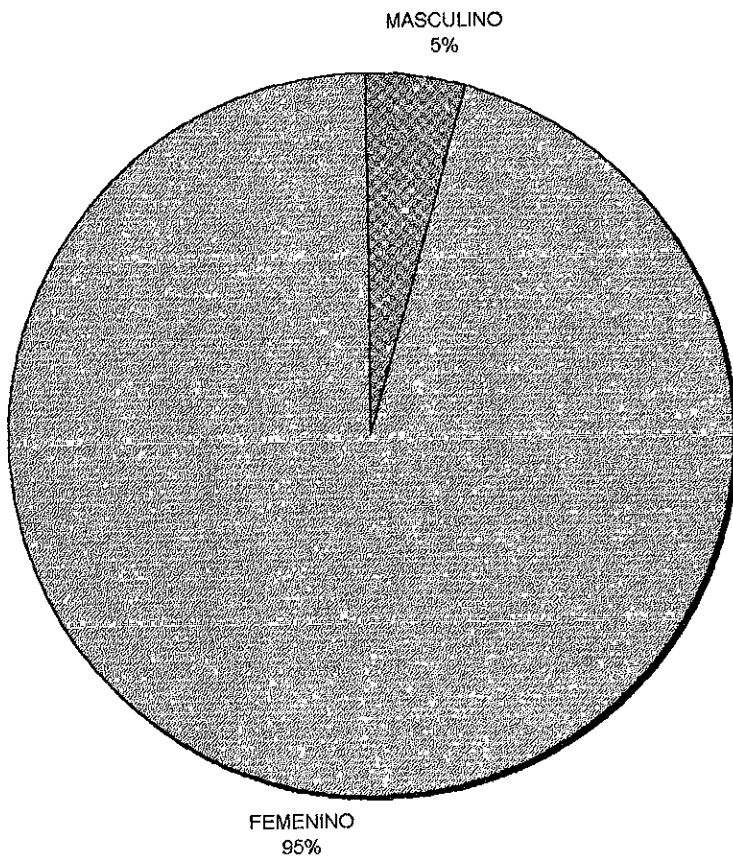
VELOCIDAD DE SEDIMENTACION GLOBULAR EN PACIENTES CON GLOMERULONEFRITIS LUPICA
TRATADOS CON PULSOS DE CICLOFOSFAMIDA

GRUPO	TOTAL DE PACIENTES		ALTO (> 20 mm/hr)	RANGO (mm/hr)
	CON DATOS	SIN DATOS		
I	10	12	8	21 - 39
II	8	14	2	22 - 36
III	11	11	6	24 - 38

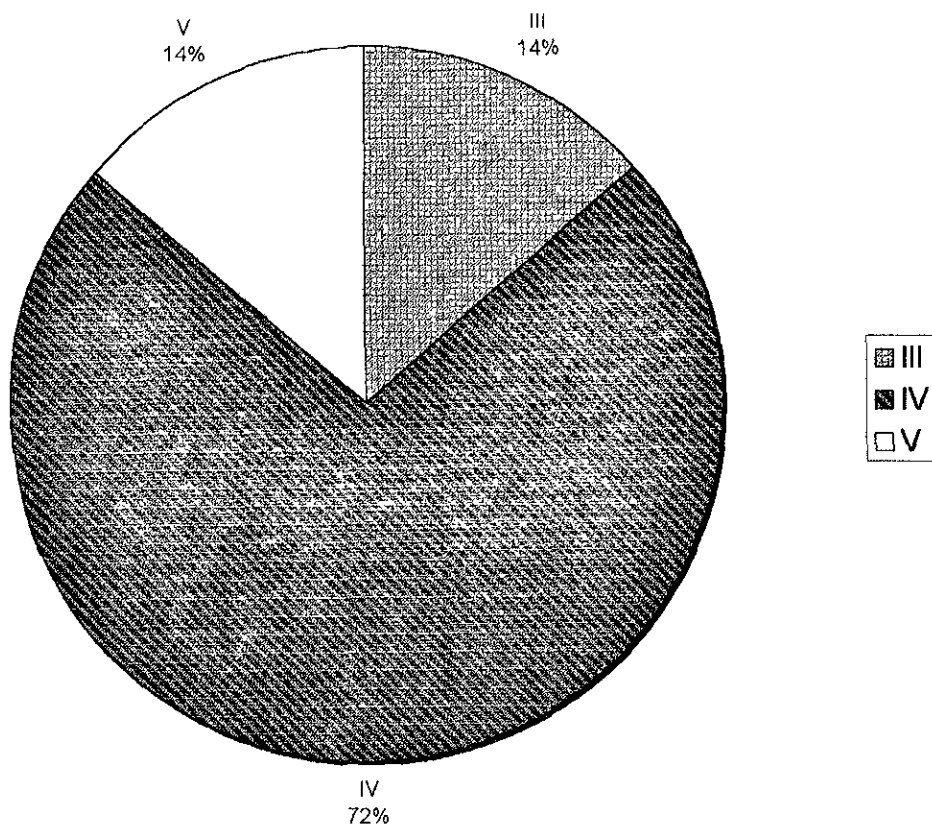
TIPO DE GLOMERULONEFRITIS AL INICIO Y POSTERIOR A
DOCE PULSOS CON CICLOFOSFAMIDA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO.

PACIENTE	GMN AL INICIO	GMN AL FINAL	NUMERO DE PULSOS
1	V	SD	12
2	IV	III	17
3	III	IV	12
4	IV	V	12
5	IV	VI	12
6	IV	SD	14
7	IV	SD	11
8	IV	IV	12
9	IV	SD	12
10	IV	SD	15
11	IV	SD	12
12	IV	SD	12
13	IV	SD	8
14	IV	II	12
15	IV	SD	7
16	IV	SD	5
17	V	SD	12
18	IV	SD	22
19	IV	SD	17
20	III	IV	12
21	V	V	12
22	III	II	12

DISTRIBUCION SEGUN SEXO DE PACIENTES LUPICOS CON GLOMERULONEFRITIS



TIPO DE GLOMERULONEFRITIS EN PACIENTES LUPICOS ANTES DEL TRATAMIENTO CON CICLOFOSFAMIDA



TIPO DE GLOMERULONEFRITIS EN PACIENTES LUPICOS DESPUES DEL TRAMIENTO CON CICLOFOSFAMIDA.

