



11227
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

137

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"
MEDICINA INTERNA

"COMPARACIÓN DE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA
CON PULSOS DE CICLOFOSFAMIDA MENSUAL POR
6 MESES SEGUIDOS DE PULSOS BIMENSUALES POR
1 AÑO CONTRA PULSOS DE CICLOFOSFAMIDA
MENSUALES POR 1 AÑO SEGUIDA DE PULSOS
BIMENSUALES POR 1 AÑO EN NEFROPATÍA LÚPICA"

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
MÉDICO INTERNISTA
PRESENTA:

DR. JUAN CARLOS MÁRQUEZ SOLANO



CD. DE MÉXICO, D.F.

2002



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.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA**

**PROYECTO DE TESIS
PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

TITULO

“Comparación de la respuesta terapéutica con pulsos de ciclofosfamida mensual por 6 meses seguido de pulsos bimensuales por 1 año contra pulsos de ciclofosfamida mensuales por 1 año seguida de pulsos bimensuales por 1 año en nefropatía lúpica”

ASESORES

Dra. Olga Lidia Vera Lastra
Médico adscrito al Departamento de Medicina Interna
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”

Dr. Miguel Ángel Saavedra Salinas
Médico adscrito al Departamento de Reumatología
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”

COLABORADORES

Dr. Everardo Martínez Valdés
Médico adscrito al Departamento de Medicina Interna
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”

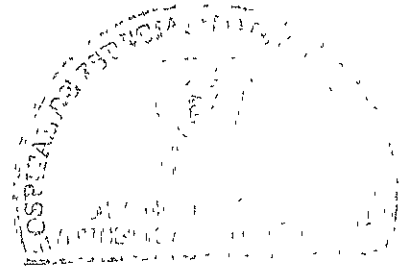
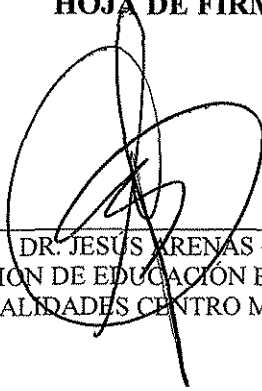
Dr. C. Raúl Ariza Andraca
Jefe del Departamento de Medicina Interna
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”

REALIZADO POR:

Dr. Juan Carlos Márquez Solano
Aspirante a título de Médico Internista

**NUMERO DEL PROYECTO DEFINITIVO:
2001-690-0170**

HOJA DE FIRMAS



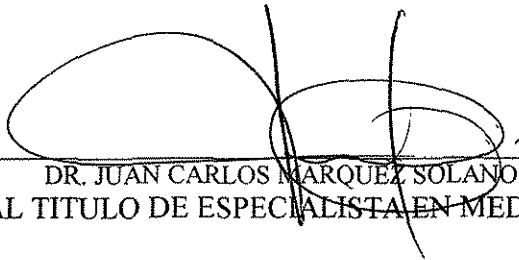
DR. JESÚS ARENAS OSUNA
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MEDICA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"



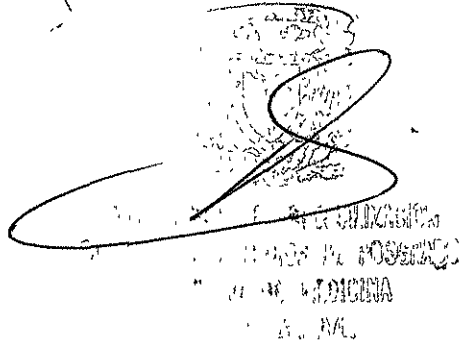
DR. C. RAUL ARIZA ANDRACA
TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"



DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"



DR. JUAN CARLOS MARQUEZ SOLANO.
ASPIRANTE AL TITULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA



DEDICATORIA

A mi hijo: cuya inesperada llegada llenó mi vida de ilusión y esperanza.

A mi padre: cuyo ejemplo y apoyo me hicieron hombre.

A mi madre: gracias por tanto amor.

A mis hermanos: en las buenas y las malas, siempre unidos.

AGRADECIMIENTOS

A mis maestros y amigos:

Dr. Ignacio Castillo

Dr. Carlos Rangel Portilla

Dr. Alfredo Alfaro

Dra. Olga L. Vera Lastra

Dr. Felipe Iniestra

Dr. Moisés Casarrubias

Dra. Alejandra Florenzano

Y muy especialmente:

Dr. C. Raúl Ariza Andraca

Cuyo ejemplo en la profesión guiará la mía.

INDICE	Pág.
RESUMEN	1
ABSTRACT	2
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
JUSTIFICACIÓN	6
HIPÓTESIS	7
OBJETIVOS	8
SUJETOS, MATERIAL Y METODOS	9
RESULTADOS	20
DISCUSIÓN	23
CONCLUSIONES	27
BIBLIOGRAFÍA	28
TABLAS	33
ANEXOS	39

RESUMEN

Comparación de la respuesta terapéutica con pulsos de ciclofosfamida mensual por 6 meses seguido de pulsos bimensuales por 1 año contra pulsos de ciclofosfamida mensuales por 1 año seguida de pulsos bimensuales por 1 año en nefropatía lúpica.

OBJETIVO: evaluar la respuesta terapéutica de ciclofosfamida IV (CyIV) mensual por 12 meses seguido en forma bimensual por 1 año (grupo A) contra CyIV mensual por 6 meses seguido en forma bimensual por 1 año (grupo B) en nefropatía lúpica (NL)

MATERIAL Y METODOS: en un diseño observacional de cohorte comparativo, retrospectivo, se estudiaron pacientes con NL clase III, IV y V de la OMS atendidos en el Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza" de 1990 al 2002. Se dividieron en dos grupos: grupo A, tratado con CyIV mensual por 12 meses seguidos de pulsos bimensuales por 1 año; grupo B, tratados con CyIV mensual por 6 meses seguidos de pulsos bimensuales por 1 año

RESULTADOS: fueron 37 pacientes, 17 (46%) en el grupo A y 20 (54%) en el grupo B. Con una media de seguimiento de 86.91 ± 7.38 meses, se alcanzaron los siguientes puntos finales en pacientes de los grupos A y B, respectivamente: remisión completa 9 (52.9%) y 14 (70%) $p = 0.234$ (OR=2.074;95% IC 0.538-7.998); recaída 2 (13.51%) y 3 (15%) $p = 0.514$ (OR=1.053;95% IC 0.952-1.164); falla terapéutica 4 (23.5%) y 4 (20%) $p = 0.553$ (OR=0.813;95% IC 0.169-3.89). El tiempo en alcanzar remisión fue de 16.66 ± 2.4 meses vs 11.6 ± 1.4 meses, respectivamente ($p = 0.228$), y el tiempo en alcanzar recaída fue de 15.0 ± 3.0 meses vs 41.3 ± 19.78 meses ($p = 0.287$). Hubo mayor frecuencia de efectos tóxicos en el grupo A, aunque estadísticamente no fue significativo.

CONCLUSIONES: En forma global, los resultados son similares a lo reportado en la literatura, con remisión completa del 62.16%, recaída del 13.51% a 5 años postratamiento, y falla terapéutica del 21.62%. Nuestros resultados sugieren que un curso corto con bolos de CyIV es tan efectivo como un curso más largo, alcanzándose remisión en un tiempo similar y con igual probabilidad de presentar recaída en un periodo de 5 años postratamiento. Además, la menor exposición en tiempo y dosis reduce el riesgo de presentar toxicidad por ciclofosfamida

Palabras clave: Ciclofosfamida, nefropatía lúpica, remisión, recaída y falla terapéutica

SUMMARY

Comparison of the therapeutic response with cyclophosphamide pulses given monthly for 6 months followed by everyother month pulses during 1 year vs. monthly cyclophosphamide pulses for 1 year followed by everyother month pulses during 1 year in lupus nephritis

OBJECTIVE: to evaluate the therapeutic response of IV cyclophosphamide (IVCy) administrated monthly for 12 months plus 1 year of bimonthly pulses (group A) vs monthly IVCy for 6 months plus 1 year of bimonthly pulses (group B) in lupus nephritis (NL)

PATIENTS And METHODS: a comparative, retrospective, observational cohort study design Patients with NL studied class III, IV and V (WHO) treated at the Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza from 1990 to 2002. They were divided in 2 groups group A was treated with IVCy monthly during 12 months followed by IVCy bimonthly during 1 year, group B was treated with IVCy monthly during 6 months followed by IVCy bimonthly during 1 year

RESULTS: 37 patients , 17 (46%) at group A and 20 (54%) at group B The pursuit average was 86.91 ± 7.38 months The following final points were achieve at group A and B, respectively. complete remission 9 (52.9%) vs 14 (70%) $p = 0.234$ (OR=2,074,95% IC 0,538-7,998), relapse 2 (13.51%) vs 3 (15%) $p = 0.514$ (OR=1,053,95% IC 0,952-1,164), therapeutic failure 4 (23.5%) vs. 4 (20%) $p = 0.553$ (OR=0,813,95% IC 0,169-3,89) The remission time was $16,66 \pm 2,4$ months vs. $11,6 \pm 1,4$ months, respectively ($p = 0,228$), and the relapse time was $15,0 \pm 3,0$ months vs $41,3 \pm 19,78$ months ($p = 0,287$) There were more toxic effects at group A, although there was no statistical significance

CONCLUSIONS: In general, the results are similar to those previously published, with complete remission of the 62,16%, relapse of the 13,51% to 5 years pos-treatment, and therapeutic failure of the 21,62%. Our results suggest that a short course of IVCy pulses is as effective as a longer treatment, achieving remission in similar time and with equal probability of presenting relapse in a period of 5 years pos-treatment In addition, a shorter and smaller exposure to cyclophosphamide reduces the risk of toxicity

Key words Cyclophosphamide, lupus nephritis, remission, relapse, therapeutic failure

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

Para ser considerado efectivo, un esquema terapéutico para la nefropatía lúpica (NL) debe controlar rápidamente la actividad de la enfermedad y prevenir la aparición de recaídas ¹. Estas recaídas representan un problema importante debido al riesgo de evolucionar a insuficiencia renal terminal ²⁻³ por daño acumulativo (cada episodio parece estar relacionado a un incremento en cicatrización, atrofia y fibrosis ⁴) así como a la toxicidad acumulada por la administración de terapia inmunosupresora adicional ⁵.

En la historia moderna del Lupus, la ciclofosfamida se ha convertido en uno de los agentes más efectivos en inducir remisiones más prolongadas en la mayoría de pacientes con enfermedad severa ⁵⁻¹¹. Mientras que la introducción de pulsos intermitentes de ciclofosfamida ha disminuido su toxicidad, la complejidad y costo de su administración, efectos colaterales como amenorrea, y la pérdida de eficacia ó respuestas incompletas en un significativo número de pacientes, han dirigido los esfuerzos a identificar abordajes o agentes alternativos ⁵⁻¹⁵.

El desacuerdo existe, particularmente en consideración a las dosis requeridas para alcanzar el control de la enfermedad, el tiempo de administración y la necesidad de continuar con terapia de mantenimiento una vez alcanzado el control de la enfermedad ^{1, 16}.

Varios intentos se han realizado para comparar la eficacia de pulsos de ciclofosfamida y definir el tiempo óptimo de tratamiento. Boumpas et al ⁸ comparó un curso de 6 meses de metilprednisolona mensual con un curso corto (6 meses) y uno largo (> ó = 30 meses) de ciclofosfamida en pacientes con nefritis proliferativa severa. Los índices de elevación de creatinina, enfermedad renal terminal y exacerbación de la NL fueron menores en pacientes con un curso largo (15 pulsos o más) comparado con uno corto (7 pulsos o menos) de ciclofosfamida. Más adelante, Gourley et al ⁹ comparó un curso largo de ciclofosfamida con uno más largo de metilprednisolona (al menos 1 año y máximo de 3) en pacientes con nefritis proliferativa moderada o severa, y un tercer grupo que recibió ambos medicamentos. La remisión renal fue mayor en los grupos de ciclofosfamida, mientras que la probabilidad de aumento de creatinina sérica y el índice de recaídas fueron menores en estos grupos. Sin embargo, la adición de metilprednisolona a ciclofosfamida resultó en un incremento marginal en los casos de necrosis avascular (5/28 versus 3/27) e infección por herpes zoster (6/28 versus 4/27) cuando se evaluaron al final del estudio. En el presente año, Mosca et al ¹ comparó un pulso único de metilprednisolona seguido de un curso corto de ciclofosfamida (media, 8 pulsos), reportando un porcentaje de falla al tratamiento del 27% y un índice de recaída del 45%. Estos últimos datos están en parcial acuerdo a los reportados previamente ⁸⁻⁹, exceptuando a los publicados por Gourley et al ⁹, donde el porcentaje de recaídas fue muy bajo (7%) con la administración de ciclofosfamida sola o en combinación con metilprednisolona a largo plazo. El seguimiento en este estudio fue de solo 12 meses, lo cual impide establecer conclusiones definitivas.

Por otro lado, la administración prolongada de ciclofosfamida se ha asociado a una elevada incidencia de serios efectos adversos, como son mielotoxicidad, toxicidad vesical, falla

ovárica y desarrollo de neoplasias de tracto urinario, médula ósea o piel; habiéndose encontrado una asociación con la dosis acumulada de ciclofosfamida ^{11 20-25}.

La nefritis en Lupus Eritematoso Sistémico (LES) acarrea morbilidad y mortalidad significativas y es un importante determinante de la sobrevida. A pesar de que hay variaciones considerables, dependiendo de diversos factores étnicos, raciales, socioeconómicos, y otros, en la literatura se han mencionado cifras promedio de prevalencia de 1 /2 000 individuos y de incidencia de 7.6/ 100 000 habitantes, con límites entre 2 9 y 206 /100 000 habitantes²⁶⁻²⁸.

No se han realizado estudios de prevalencia e incidencia en México, sin embargo en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza" (HECMNLR) se otorgan en promedio 1,000 consultas anuales a pacientes con LES. Entre éstos, 30% cursan con nefropatía lúpica severa que requieren de tratamiento con ciclofosfamida. Varios estudios han descrito una probabilidad acumulada a 5 años del 11 % al 48% de enfermedad renal terminal en pacientes con nefropatía lúpica, especialmente la glomerulonefritis proliferativa difusa (tipo IV de la OMS)²⁹⁻³². Debido al ominoso pronóstico de la NL, es universalmente acordado que el tratamiento de ésta debe ser agresivo. Sin embargo, el régimen óptimo de tratamiento aún no está claro debido a la falta de buenos ensayos controlados con adecuado tamaño de muestra³³.

El objetivo de este estudio es evaluar los dos esquemas terapéuticos más frecuentemente utilizados en los servicios de Medicina Interna y Reumatología del HECMNLR a base de ciclofosfamida y determinar cual de los dos tratamientos: ciclofosfamida I.V mensual por 6 meses seguido en forma bimensual por un año contra ciclofosfamida I.V. mensual por 12 meses seguida en forma bimensual por 1 año produjo una mayor frecuencia de remisión y una menor frecuencia de recaídas en pacientes con NL, el tiempo en que se alcanzó la remisión y el tiempo en que se presentó la recaída con cada uno de los tratamientos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El LES es una enfermedad autoinmune multisistémica que puede afectar virtualmente cualquier órgano del cuerpo, siendo la NL una de las más frecuentes y serias manifestaciones de la enfermedad.

No se han realizado estudios de incidencia y prevalencia del LES en México, sin embargo las cifras en nuestra unidad son de aproximadamente 1 000 consultas anuales a pacientes con ésta enfermedad, de los cuales el 30% aproximadamente cursan con nefropatía grave que requiere tratamiento con inmunosupresores y el 10% ha alcanzado ya enfermedad renal terminal y requiere tratamiento sustitutivo renal (datos otorgados por el servicio de Reumatología del HECMNLR)

Queda clara la importancia de conocer la eficacia de los esquemas terapéuticos utilizados por los servicios que otorgan la atención a éstos pacientes, por lo que surge la pregunta:

¿Cuál de los dos tratamientos: ciclofosfamida I.V. mensual por 6 meses seguido en forma bimensual por un año contra ciclofosfamida I.V. mensual por 12 meses seguida en forma bimensual por 1 año producen mejor respuesta terapéutica en nefritis lúpica?

JUSTIFICACIÓN

Debido que la nefropatía lúpica es una causa muy importante de morbimortalidad en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y que los tratamientos con esquemas habituales propuestos por los institutos nacionales de salud (NIH, siglas en inglés) no son completamente satisfactorios, es necesario modificar estos esquemas, para tratar de lograr una mejor respuesta terapéutica. Ante los antecedentes reportados en la literatura acerca de una probabilidad de progresión de la nefropatía lúpica a enfermedad renal terminal hasta del 48% a 5 años²⁹⁻³², es importante conocer cual ha sido la experiencia de nuestra unidad con los dos esquemas terapéuticos con ciclofosfamida más frecuentemente administrados, y determinar la eficacia de cada uno. No existen estudios nacionales en donde se hayan evaluado estas dos formas terapéuticas..

HIPÓTESIS

Con el tratamiento de pulsos de ciclofosfamida I.V. mensuales por 1 año seguido de pulsos bimensuales por 1 año (tratamiento A) se obtendrá una mayor respuesta terapéutica contra tratamiento con pulsos de ciclofosfamida I.V mensuales por 6 meses seguida de pulsos bimensuales por 1 año (tratamiento B) en nefropatía lúpica.

OBJETIVOS DE TRABAJO

GENERAL:

1. Evaluar la respuesta terapéutica de ciclofosfamida I.V. mensual por 6 meses seguido en forma bimensual por 1 año contra ciclofosfamida I.V. mensual por 12 meses seguida en forma bimensual por 1 año en nefropatía lúpica.

ESPECIFICOS

- 1.1 Determinar la frecuencia de remisión clínica obtenida al evaluar el tratamiento con ciclofosfamida I.V. mensual por 6 meses seguida en forma bimensual por 1 año contra ciclofosfamida I.V. mensual por 12 meses seguida en forma bimensual por 1 año en la nefropatía lúpica
- 1.2 Determinar la frecuencia de recaída obtenida al evaluar el tratamiento con ciclofosfamida I.V. mensual por 6 meses seguida en forma bimensual por 1 año contra ciclofosfamida I.V. por 12 meses seguida en forma bimensual por 1 año en la nefropatía lúpica.
- 1.3 Determinar el tiempo en que se obtuvo remisión clínica al evaluar el tratamiento con ciclofosfamida I.V. mensual por 6 meses seguida en forma bimensual por 1 año contra ciclofosfamida I.V. mensual por 12 meses seguida en forma bimensual por 1 año en la nefropatía lúpica
- 1.4 Determinar el tiempo en que se presentó recaída al evaluar el tratamiento con ciclofosfamida I.V. mensual por 6 meses seguida en forma bimensual por 1 año contra ciclofosfamida I.V. por 12 meses seguida en forma bimensual por 1 año en nefropatía lúpica.

SUJETOS, MATERIAL Y METODOS

1. CARACTERÍSTICAS DEL LUGAR DONDE SE REALIZARÁ EL ESTUDIO:

Se realizará en los Departamentos de Medicina Interna y Reumatología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza” I.M.S.S.

2. DISEÑO:

Por el control de maniobra experimental por el investigador se considera observacional, ya que se presencian los fenómenos sin modificar intencionadamente las variables.

Debido al uso de información pasada se considera una cohorte histórica ó estudio cohorte retrospectiva.

Por la medición del fenómeno en el tiempo se considera longitudinal, ya que se realizan dos o más mediciones de las variables en estudio.

Por la presencia de un grupo control se considera comparativo

Por la dirección del análisis se considera un estudio de cohortes (de causa a efecto)

Por la ceguedad en la aplicación y evaluación de las maniobras se considera abierto.

3. GRUPOS DE ESTUDIO:

A) CASOS. pacientes con nefropatía lúpica clases III-IV-V de la OMS (ver anexos 1 y 2) ³⁴⁻³⁵ que recibieron tratamiento con ciclofosfamida I.V. mensual por 12 meses seguido de pulsos bimensuales durante 1 año

B) CONTROLES: pacientes con nefropatía lúpica clase III-IV-V de la OMS que recibieron tratamiento con ciclofosfamida I.V. mensual por 6 meses seguido de pulsos bimensuales por 1 año

4. CRITERIOS DE SELECCIÓN:

A) CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes derechohabientes del I.M.S.S., atendidos en los servicios de Medicina Interna y Reumatología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”
- Pacientes mayores de 16 años
- Sexo masculino y femenino
- Pacientes con diagnóstico de LES según criterios del American College of Rheumatology (ACR) (anexo 3 y 4) ³⁶⁻³⁷.

- Pacientes con nefropatía lúpica tipo III-IV-V de la OMS (anexos 1 y 2)³⁴⁻³⁵.
- Pacientes que tengan biopsia pre-tratamiento y pos-tratamiento.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento con metilprednisolona 1 g/ m² SC por dosis, un pulso diario por 3 días consecutivos, seguida de prednisona 1 mg/ kg/ día con dosis de reducción; y ciclofosfamida I.V por un mínimo de 18 meses
- Pacientes con expediente clínico completo

B) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes con nefropatía lúpica I-II-VI de la OMS
- Pacientes sin biopsia renal pre-tratamiento y/o pos-tratamiento
- Pacientes con nefropatía lúpica con menos de 18 meses de tratamiento con ciclofosfamida I.V
- Pacientes menores de 16 años
- Pacientes con nefropatía lúpica y expediente incompleto

C) CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Pacientes que recibieron tratamiento con otro inmunosupresor durante el periodo de administración del tratamiento en estudio

5) DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE INDEPENDIENTE

Variable	Concepto	Tipo	Escala	Indicador
Esquema de tratamiento	Es un esquema terapéutico basado en inmunosupresión con ciclofosfamida para tratar de obtener una mayor frecuencia de remisión y menor frecuencia de recaída.	Cualitativa	Nominal	Tratamiento A: pacientes con nefropatía lúpica que fueron tratados con metilprednisolona 1 g / m ² SC. por dosis, un pulso diario por 3 días consecutivos, seguida de prednisona 1 mg / Kg / día

			<p>con dosis de reducción: y ciclofosfamida I.V. a dosis de 0.5 – 1 g / m² SC. mensual durante 12 meses seguido de pulsos bimensuales durante un año más</p> <p>Tratamiento B: pacientes con nefropatía lúpica que fueron tratados con metilprednisolona 1 g / m² SC por dosis, un pulso diario por 3 días consecutivos, seguida de prednisona 1 mg / Kg / día con dosis de reducción, y ciclofosfamida I.V. a dosis de 0.5 – 1 g / m² SC. mensual durante 6 meses seguido de pulsos bimensuales por un año más</p>
--	--	--	---

B) VARIABLE DEPENDIENTE:

RESPUESTA TERAPÉUTICA AL TRATAMIENTO CON
CICLOFOSFAMIDA: (de acuerdo a lo sugerido por Boumpas y Balow ³⁸)

VARIABLES DEPENDIENTES

Variable	Concepto	Tipo	Escala	Indicador
Remisión Completa	ausencia de cualquier dato de actividad de la nefropatía lúpica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No *estabilización ó mejoría de la función renal * resolución de las anormalidades del sedimento urinario· eritrocituria < 5 / c, leucocituria < 5 / c, ausencia de cilindros eritrocitarios * proteinuria < 500 mg / 24 hr *normalización del complemento C3 sérico persistentemente por al menos 6 meses
Respuesta sin remisión	Existe una mejoría en los índices de actividad de la nefropatía lúpica sin alcanzar la remisión	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No *estabilización o mejoría de la función renal * disminución > ó = 50% en hematuria (pero menor a 10 eritrocitos/c)

				<p>* cambio significativo en la proteinuria: disminución $> \acute{o} = 50\%$ si el basal era en rangos nefróticos, pero menor de 3 g / día; si el basal era en rangos no nefróticos, $< \acute{o} = 1$ g / día, persistentemente por al menos 6 meses.</p>
Recaída	La presencia de nuevos datos de actividad de nefropatía lúpica una vez que se había obtenido la remisión	Cualitativa	Nominal Dicotómica	<p>1= Si 2= No</p> <p>* Proteinuria: incremento > 2 g / 24 hr \acute{o} el doble del basal si es > 3.5 g / día</p> <p>Nefritis : Leve = aumento en actividad del sedimento urinario (incremento $> \acute{o} = 50\%$ en hematuria y $> \acute{o} = 5$ eritrocitos / c con o sin reaparición de cilindros celulares)</p> <p>Moderada = aumento en actividad del sedimento urinario como se</p>

				<p>definió arriba, e incremento en la proteinuria en ≥ 2 g / día ó el doble del basal si ≥ 3.5 g / día</p> <p>Severa = aumento en actividad del sedimento urinario, como se definió antes, y elevación repetitiva del 30% en la creatinina sérica en un periodo ≤ 6 meses</p> <p>*Los valores deberán ser el promedio de 2 ó más mediciones con al menos un mes entre cada una</p> <p>* Los pacientes deben haber alcanzado remisión o respuesta (como se definió antes) por ≥ 6 meses para ser elegibles para análisis de recaídas y actividad, respectivamente</p>
--	--	--	--	--

				* Se denominará como temprana si ocurre en los primeros 12 meses posterior al término del tratamiento con ciclofosfamida en pulsos, y tardía si ocurre después de éste periodo.
Exacerbación	Datos de empeoramiento de la nefropatía lúpica sin haber obtenido respuesta sin remisión	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No Incremento de al menos el 50% en al menos dos de los siguientes Parámetros: * número de eritrocitos dismórficos, * número de cilindros eritrocitarios, proteinuria. * nivel de creatinina sérica.
Fracaso	No se obtuvo ninguna modificación en la evolución de la nefropatía lúpica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No * Insuficiencia renal crónica terminal (depuración de creatinina < ó = 10 ml / min ; creatinina sérica > ó = 8 mg / dl, ó uremia clínica

				que requiera diálisis ó transplante) * Muerte.
--	--	--	--	---

C) OTRAS VARIABLES

OTRAS VARIABLES

Variable	Concepto	Tipo	Escala	Indicador
Edad	Número de años cumplidos al momento del estudio	Cuantitativa	Continua	No De años cumplidos
Género	Género sexual del sujeto	Cualitativa	Nominal	1= masculino 2= femenino
Antecedente de nefropatía	Historia de enfermedad renal por LES ú otra enfermedad	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Hipertensión arterial	Elevación de cifras tensionales por arriba de 140/90mmhg eb más de una ocasión y/o antecedente de ingesta de medicamentos antihipertensivos	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1= Hipertenso 2= Normotenso
Síndrome nefrótico	Síndrome de causalidad múltiple caracterizado por oliguria, edemas, proteinuria masiva (> 3g/24hrs), hipoproteinemia, disproteinemia e hiperlipidemia	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1= Si 2= No
Niveles de hemoglobina sanguínea	Heteroproteína de color rojo existente en los hematíes, cuya función principal es transportar O2 a los tejidos	Cuantitativa	Continua	Niveles en sangre periférica expresados en g/dL
Recuento de leucocitos en sangre periférica (SP)	Glóbulos blancos de la sangre formados en las porciones linfoidea, mielopoyética y reticular del sistema reticuloendotelial	Cuantitativa	Continua	Recuento en sangre periférica expresados en cel/mm3
Recuento de plaquetas en SP	Elemento corpuscular sanguíneo en forma ovoide o circular que contribuye a la coagulación de la sangre	Cuantitativa	Continua	Recuento en SP expresado en plaq/mm3
Niveles de colesterol sérico	Medición de colesterol sérico total en suero	Cuantitativa	Continua	Niveles séricos expresados en mg/dL
Niveles de proteínas totales séricas	Compuestos nitrogenados de naturaleza orgánica, al cuantificarse se clasifican en albúmina y globulinas	Cuantitativa	Continua	Niveles séricos de albúmina y globulinas medidos en mg/dL
Depuración de creatinina	Excreción renal de creatinina en 24 horas	Cuantitativa	Continua	Depuración de creatinina medida en ml/min

Perfil hormonal	Medición de niveles séricos de: estrógenos, prolactina, LH, FSH	Cuantitativa	Continua	Niveles séricos de estrógenos, prolactina expresados en ng/ml, Lh y FSH expresados en mU/ml
Complemento sérico	Sistema enzimático que consta de 9 componentes proteicos, numerados de C1 a C9, y que se activan en presencia de complejos antígeno-anticuerpo, con liberación de sustancias biológicamente activas	Cuantitativa	Continua	Niveles de C3, C4, CH50, expresados en mg/dL
Niveles séricos de inmunoglobulinas	Glucoproteínas presentes en el plasma y otros líquidos orgánicos de la mayoría de los vertebrados que constituyen los anticuerpos	Cuantitativa	Continua	Niveles séricos de IgG, IgM e IgA expresados en mg/100mL
Tratamientos adicionales	Tratamientos adicionales en el momento del estudio	Cualitativa	Nominal	Nombre de medicamentos administrados

6. ANÁLISIS DE DATOS:

Los datos se capturarán en la Hoja de Recolección de Datos (anexo 5).

Análisis exploratorio de datos. Sesgo y Kurtosis para variables continuas.

Frecuencias simples y relativas (%). Incidencia de mejoría, e incidencia de recaídas.

Se obtendrá media, mediana, o, medidas de tendencia central para variables continuas.

Para variables categoricas o nominales prueba X² ó Prueba Exacta de Fisher.

R.R. de mejoría, de recaídas,

IC 95%.

Regresión Logística para estimar riesgos y controlar las variables de confusión.

7. FACULTAD Y ASPECTOS ETICOS·

El protocolo se apega a la declaración de Helsinki Finlandia de 1964, revisada por la asamblea médica mundial en Tokio de 1975, Venecia de 1983, Hong Kong de 1989 y Summer Set West de 1996.

El protocolo se apega a los reglamentos de investigación de la Secretaría de Salud y a los lineamientos del IMSS, en materia de investigación biomédica.

RESULTADOS

1) PACIENTES

Entre enero de 1990 y abril del 2002, según registros de atención en los servicios de Reumatología y Medicina Interna, se detectaron a un total de 100 pacientes con nefropatía lúpica (NL) que habían recibido los esquemas de tratamiento en estudio. 55 dentro del grupo A y 45 dentro del grupo B. De éstos, sólo se contaba con 53 expedientes en el archivo clínico. Al final, se incluyeron a 37 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, 17 (30%) en el grupo A y 20 (44%) en el grupo B. Las características basales se detallan en la tabla 1. La distribución en sexo, edad, duración del LES al diagnóstico de la NL, clase de NL, manifestaciones extrarrenales y alteraciones de laboratorio fueron muy similares o tuvieron una P no significativa, con la excepción de manifestaciones hematológicas, hemoglobinuria, proteinuria y presencia de cilindros granulosos en orina en el grupo A con una $p < 0.05$.

Se intentó analizar el estado basal y evolución de las pruebas inmunológicas (adNA, ANA, aSm, complemento, inmunoglobulinas), así como del perfil hormonal (FSH, LH, estrógenos, prolactina), sin embargo estos se obtuvieron en menos del 20% de los casos, por lo que no se pudo establecer la comparación entre grupos.

2) PUNTOS FINALES

La media de seguimiento fue de 86.91 ± 7.38 meses (grupo A: 70.5 ± 7.92 meses; grupo B: 100.8 ± 11.13 meses, $p = 0.758$). Se alcanzó remisión completa en 9 pacientes del grupo A (52.9%) y 14 del grupo B (70%) con un valor de $p = 0.234$ (OR = 2.074; 95% IC : 0.538 – 7.998). Presentaron remisión parcial en 4 pacientes del grupo A (23.5%) y 1 en el grupo B (5%) con $p = 0.123$ (OR = 0.171; 95% IC : 0.017 – 1.710). Tuvieron recaída 2 pacientes en el grupo A (13.51%) y 3 en el grupo B (15%) con una $p = 0.514$ (OR = 1.053, 95% IC : 0.952 – 1.164). Cuatro pacientes en el grupo A (23.5%) y 4 en el grupo B (20%) se mantuvieron sin respuesta durante la administración del tratamiento en estudio, con $p = 0.553$ (OR = 0.813; 95% IC : 0.169 – 3.89). Un paciente en el grupo A (5.9%) y 4 en el grupo B (20%) presentaron exacerbación renal sin remisión con valor de $p = 0.459$ (OR = 0.941; 95% IC : 0.836 – 1.06). Sólo un paciente progresó a insuficiencia renal crónica terminal dentro del grupo A (5.9%), con p no significativa (ver tabla 2).

El tiempo en alcanzar remisión en el grupo A fue de 16.66 ± 2.4 meses, y en el grupo B de 11.6 ± 1.4 meses ($p = 0.228$). El tiempo en presentar recaída en el grupo A fue de 15.0 ± 3.0 meses, en tanto que en el grupo B fue de 41.3 ± 19.78 meses ($p = 0.287$).

3) ESTEROIDE

Se realizó seguimiento en cuanto a dosis de prednisona durante la administración de los tratamientos en estudio, no encontrándose diferencia estadística significativa entre los grupos (tabla 3).

4) OTROS FARMACOS

Se investigó la frecuencia y dosis de otros fármacos administrados, dentro de los cuales se incluyó : azatioprina, pentoxifilina, cloroquina, ciclosporina A, e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Se encontró que azatioprina se usó con mayor frecuencia en el grupo B antes de los 12 meses, sin embargo la p no fue estadísticamente significativa (tabla 4). A los dos años de inicio de los tratamientos en estudio, ambos grupos fueron similares en el uso de azatioprina. Estos hallazgos fueron similares respecto al cambio de ciclofosfamida I.V a vía oral (tabla 5) y otros medicamentos (tabla 6)

5) EFECTOS ADVERSOS

Intencionadamente se investigó la frecuencia de efectos adversos entre grupos, enfatizando en el desarrollo de náuseas, vómito, alopecia, oligomenorrea, amenorrea, falla ovárica, cistitis hemorrágica, neoplasias, y citopenias, encontrando lo siguiente:

Náuseas y vómito no hubo diferencia significativa entre ambos grupos durante el tiempo de administración del tratamiento en estudio, con $p = 0.477$ y $p = 0.227$, respectivamente

Alopecia : ésta se presentó en 4 pacientes del grupo A (23.6%) y 4 del grupo B (20%), con valor de $p = 0.529$.

Oligomenorrea: que se presentó en 2 pacientes de cada grupo (11.8 % y 10%, respectivamente), con $p = 0.630$.

Amenorrea: presentándose en 2 pacientes de grupo cada grupo, con valores de $p = 0.630$ (OR = 0.824, 95% IC 0.103 – 6.61)

Infecciones: No hubo diferencia en la presentación y valores de p de infecciones durante la administración del tratamiento, siendo las más frecuentes a nivel de vías urinarias, vías respiratorias altas y bajas y las vaginosis (tabla 7).

Cistitis hemorrágica: Se tuvieron 2 casos de cistitis hemorrágica dentro del grupo A, una a los 18 meses de tratamiento y otra a los 24 meses, con un valor de $p = 0.202$ (OR = 0.875, 95% IC : 0.727 – 1.053)

Neoplasias: no se registró ningún caso de neoplasia durante el tiempo de estudio.

Citopenias: a pesar de una mayor frecuencia de citopenias dentro del grupo A durante el periodo de tratamiento, no se tuvo diferencia estadística significativa, con valores de p de 0.287 para leucopenia (RR = 1.118; 95% IC . 0.958 – 1.304), $p = 0.616$ para linfopenia (OR = 1.219; 95% IC : 0.176 – 8.42), y $p = 0.647$ para neutropenia (OR = 1.00; 95% IC . 0.219 – 4.564)

Otros: durante el tiempo de estudio se presentaron: eccema (1 caso en el grupo A), DM secundaria a esteroides (2 casos, uno en cada grupo), Cushing iatrógeno (1 caso del grupo A), osteopenia (2 casos, uno en cada grupo), condilomatosis (1 caso del grupo B) y un caso

de hipergammaglobulinemia en el grupo B. Todos tuvieron valores de p no significativos estadísticamente.

6) BIOPSIA RENAL POS-TRATAMIENTO

Se realizaron 5 biopsias renales postratamiento en el grupo A (29.5%) y 4 en el grupo B (20%), motivo por el que no se pudo establecer comparación entre grupos (tabla 8).

DISCUSIÓN

La ciclofosfamida (Cy) es un medicamento ampliamente utilizado en el tratamiento de la nefropatía lúpica, sin embargo los mecanismos de sus efectos benéficos no están bien entendidos.

La Cy es metabolizada a 4-hidroxiciclofosfamida por las isoenzimas hepáticas P450. La 4-hidroxiciclofosfamida se encuentra en estado homogéneo con su tautómero acíclico, aldofosfamida, la cual es convertida mediante un proceso no enzimático en mostaza fosforamida y acroleína.³⁹ La mostaza fosforamida es el compuesto terapéuticamente activo y se cree que es el responsable de la alquilación y enlaces cruzados del DNA, mientras que la acroleína es responsable de la toxicidad vesical. En adición a depletar linfocitos B y T, se ha demostrado que la Cy modula las respuestas de activación de células T y producción de anticuerpos por células B.⁴⁰⁻⁴² A éste último tópico se han dirigido trabajos recientes, incluyendo a diferentes moléculas co-estimuladoras, enfatizando en sCD23 y CD40, encontrando ambos disminuidos en pacientes tratados con Cy. Debe recordarse que CD40 es uno de los más importantes ligandos que regulan la activación de células T/B y está sobre-expresado tanto en linfocitos T y B en humanos con LES.⁴³⁻⁴⁶

Basado en su efectividad en el tratamiento del lupus murino⁴⁷⁻⁵¹ así como reportes anecdóticos en humanos⁵²⁻⁵⁴, los ensayos clínicos controlados para nefropatía lúpica (NL) se iniciaron a finales de los años 60's tanto en la Clínica Mayo como en los Institutos Nacionales de Salud (NIH)

Donadio et al⁵⁵ en la Clínica Mayo y Stenberg et al⁵⁶ en los NIH demostraron resultados favorables a corto plazo (6 meses) con Cy oral diaria. La superioridad de Cy en controlar la enfermedad sobre azatioprina (AZA) o prednisona (PDN), sin embargo, se volvió menos obvia después de un seguimiento largo⁵⁷⁻⁵⁸. Además, la Cy oral diaria fue restringida a uso por corto tiempo debido a toxicidades tales como complicaciones vesicales, infecciones y neoplasias⁶⁰⁻⁶¹. Mientras tanto, se demostró que la administración de Cy en bolos en modelos murinos de NL, era al menos tan efectiva como el tratamiento diario⁵¹, limitando la exposición a una sola fracción de tiempo. Subsecuentemente, la terapia con pulsos de Cy fue probada en humanos en estudios controlados en los NIH.

Dinant et al⁶² aleatorizó 41 pacientes con NL a recibir prednisona sola, Cy oral diaria y AZA oral, ó bolos trimestrales de Cy intravenosa (IV). Ambos regímenes con Cy demostraron ser superiores a prednisona sola en estabilizar la función renal y atenuar los cambios renales patológicos.

Austin et al⁷ comparó cuatro diferentes regímenes (Cy en pulsos, Cy oral diaria, AZA, ó Cy y AZA orales combinadas) con altas dosis de PDN y demostró que Cy en pulsos redujo el riesgo de enfermedad renal terminal significativamente sin los efectos colaterales de la Cy oral diaria. A pesar que la infección por Herpes Zoster y falla ovárica prematura fueron más comunes en pacientes que recibieron cualquier esquema con Cy, la frecuencia de éstas complicaciones fue significativamente reducida con terapia en pulsos. Además, ningún paciente en el grupo de bolos intermitentes tuvo cistitis hemorrágica comparada con el 17%

en el grupo con Cy oral La demostrada eficacia de bolos intermitentes de Cy y los mayores riesgos para efectos acumulativos con Cy diaria ha convertido al primero como el esquema más empleado.

No todos los pacientes responden al tratamiento con pulsos de Cy. Los índices de respuesta clínica varían en diferentes estudios de acuerdo a la clase de nefritis, régimen terapéutico, duración del tratamiento y definición de respuesta utilizado. Hasta ahora, no se ha podido establecer el esquema y duración óptimos de tratamiento con Cy para la NL.

Boumpas et al ⁸ comparó la eficacia de Cy en pulsos a corto (6 meses) o largo plazo (30 meses) en NL, encontrando que cursos cortos están asociados a significativamente mayores índices de recaída que cursos largos (TABLA 9). En 1994, Sesso et al ¹⁷ reportó una incidencia de recaídas del 14%, sin embargo el seguimiento de estos pacientes fue muy corto (14 meses) para permitir hacer conclusiones definitivas Posteriormente, Gourley et al ⁹ reportó un índice de respuesta del 85% en el grupo tratado con Cy y metilprednisolona (MPN), 62% en el grupo tratado con Cy sola y 29% en el grupo tratado con MPN sola durante al menos 5 años de seguimiento, así como una baja incidencia de recaídas (7%) en los grupos tratados con Cy. Ioannidis et al ⁶³ reportó un índice de respuesta de 78% a 2 años en un análisis de cohorte retrospectivo de 85 pacientes tratados con Cy IV por una duración media de 31 meses. En 1996 Círuelo ¹⁹ reportó una incidencia de recaídas del 25% y 46% a 5 y 10 años en una población de 48 pacientes con NL clase II, III o IV (OMS) tratados con Cy oral o IV. Finalmente, Mosca et al en el 2001 ¹ reportó en una población de 34 pacientes con NL clase IV y seguimiento de 51 meses, una incidencia de recaídas renales del 45%, 24% antes de 2 años posterior al tratamiento y 21% después de los 2 años.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar la eficacia de dos regímenes de tratamiento con Cy en pulsos (grupo A: 12 bolos mensuales más 6 bolos bimensuales; grupo B: 6 bolos mensuales más 6 bolos bimensuales) en alcanzar remisión y reducir la incidencia de recaídas, así como evaluar el tiempo en que se presentaban ambos puntos finales Se utilizaron las definiciones propuestas por Boumpas y Balow ³⁸ para poder hacer comparación con otros trabajos

Se obtuvo remisión completa en 52.9% de pacientes en el grupo A contra 70% de pacientes en el grupo B. Esta diferencia podría explicarse por la diferencia en edad, índice de actividad y alteraciones urinarias al momento basal entre grupos – hemoglobinuria, proteinuria y cilindros granulosos- (vease tabla 1), que como se sabe son conocidos factores de mal pronóstico en la NL. Sin embargo, estadísticamente no hubo diferencia entre grupos, lo cual apoya a el uso de cursos cortos de Cy con igual eficacia para alcanzar remisión.

Presentaron remisión parcial 23 5% de pacientes en el grupo A, y 5% en el grupo B, sin haber diferencia estadística. Nuevamente parece que hubo influencia en la evolución de la NL por parte de los indicadores de mal pronóstico antes señalados.

Se presentó recaída en 13.51% de pacientes del grupo A y 15% del grupo B, con $p = 0.234$, no significativa. Estos resultados estarían también a favor de una menor exposición a Cy con la administración de cursos cortos y posterior cambio a otro inmunosupresor oral, presentando una respuesta terapéutica no diferente a la alcanzada con un curso más largo,

disminuyendo con ello el riesgo de toxicidad por dosis acumulativas de Cy (vease más adelante). Esto se confirma con la incidencia de falla terapéutica entre grupos (23.5% en el grupo A y 20% en el grupo B) que fue muy similar y con valor de $p = 0.553$ (tabla 2). Del total de recaídas contabilizando ambos grupos (5, 13.51%), 5.40% se consideraron tempranas (antes de 12 meses postratamiento) y 8.10% fueron tardías (después de 12 meses postratamiento). No hubo diferencia significativa entre grupos. Es importante enfatizar que nuestro seguimiento fue en promedio de 7 años, con lo cual salvamos el error que ocurre cuando el periodo de observación es muy corto, donde se pueden omitir las denominadas "recaídas tardías"^{1, 19}. Se ha considerado que las "recaídas tempranas" podrían estar relacionadas a una falla del protocolo de un curso corto de Cy para mantener en remisión la enfermedad, mientras que las "recaídas tardías" representan un basal atribuible a la fluctuación normal de la actividad de la enfermedad en LES y no a la ineficacia de un protocolo de mantenimiento dado.

En el análisis multivariado, a pesar de no ser estadísticamente significativo, una edad promedio menor e índice de actividad más alto en el grupo A se asociaron más frecuentemente a la presentación de recaídas renales. Éste resultado está de acuerdo con los datos informados, y con la observación hecha por varios autores que pacientes más jóvenes con NL pueden tener un curso más agresivo^{1,55,62}.

Solo un paciente progresó a insuficiencia renal terminal dentro del grupo A, siendo un paciente femenino de 23 años y con índice de actividad de 10/24 y un índice de cronicidad de 7/12 (anexo 2) en la biopsia renal, con leucocituria de 25-30/c y eritrocituria incontable en la valoración basal, lo cual confirma a todos éstos parámetros como indicadores de mal pronóstico en la evolución de la NL. Los pacientes con recaídas o exacerbaciones son más propensos a progresar a enfermedad renal terminal^{2,64-65}. Se pudo observar que posterior al tratamiento A y B, los pacientes del grupo B a quienes se les continuó con inmunosupresores (azatioprina y/o ciclosporina A) permanecieron mayor tiempo sin recaídas.

En forma global, nuestros resultados son similares a lo reportado en la literatura, con una remisión completa del 62.16%, índice de recaída del 13.51% a 5 años postratamiento, y un porcentaje de falla terapéutica del 21.62%^{1,9,57,62-63} (tabla 9).

Se investigó la frecuencia de toxicidades entre grupos. De acuerdo a lo reportado, los efectos adversos más comúnmente observados fueron emesis y alopecia⁶⁵. Con el uso de los nuevos antieméticos antagonistas de receptores de serotonina (ondansetron), la emesis se ha vuelto un problema menor.

Se presentó una mayor frecuencia de citopenias dentro del grupo A durante el período de tratamiento, a pesar de no ser estadísticamente significativo ($p = 0.287$ para leucopenia, $p = 0.616$ para linfopenia y $p = 0.647$ para neutropenia). Se ha establecido que la supresión de médula ósea con tratamiento con Cy es dosis dependiente. La leucopenia es la primera en aparecer conforme la dosis de Cy aumenta, y es frecuentemente un factor limitante de dosis⁶⁵. En varios estudios donde se ajustó la dosis de Cy de acuerdo al recuento periférico de leucocitos, no se observó diferencia significativa en la incidencia de infecciones mayores en pacientes tratados con Cy comparado con otros agentes inmunosupresores²⁰.

Ocurrió amenorrea sostenida en dos pacientes de cada grupo (11.8% del grupo A y 10% del grupo B). De éstas, en el grupo A una paciente tenía 28 años y la otra 34 años al momento del inicio del tratamiento, mientras que del grupo B ambas fueron mayores de 31 años. Varios estudios retrospectivos en LES demostraron que el riesgo para amenorrea sostenida fue dependiente de la edad de la paciente al inicio del tratamiento con Cy y la dosis acumulativa^{20,22-25,66}. Boumpas et al²⁰ estimó que los índices de amenorrea sostenida después de un curso corto (≤ 7 bolos) de Cy fue 0% en menores de 25 años de edad, 12% en pacientes de 26-30 años, y 25% para mayores de 31 años, mientras que en cursos largos (≥ 15 bolos) de Cy fue: 17% en menores de 25 años, 43% en pacientes entre 25-30 años, y 100% en pacientes mayores de 31 años. El mecanismo por el cual la Cy lleva a muerte folicular es por daño a las células granulosas en división rápida, las cuales producen estrógenos y progesterona que estimulan la maduración de los folículos en desarrollo. La disminución en la producción de esteroides gonadales estimula la secreción de gonadotropina hipofisiaria, la cual a su vez incrementa el reclutamiento de folículos en el grupo de folículos en maduración susceptibles a Cy. Este círculo vicioso resulta en hipogonadismo hipogonadotrópico y depleción acelerada de oocitos ováricos⁶⁷. Se ha sugerido que el agonista de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH-a) puede prevenir el reclutamiento acelerado y depleción de folículos ováricos a través de la supresión de la producción de FSH y LH hipofisiarias, y por tanto proteger contra la falla ovárica prematura⁶⁸.

Hubo dos casos de cistitis hemorrágica dentro del grupo A en el período de tratamiento. Se sabe que ésta complicación es dependiente de dosis y duración del tratamiento con Cy⁶⁹, y ha sido bien establecida su asociación con el cáncer de vejiga largo tiempo después del tratamiento⁷⁰. Aunque no se presentó ningún caso de cáncer durante el seguimiento, la aparición de ésta complicación en el grupo con mayor número de bolos de Cy confirma la sentencia antes expuesta, y apoya el uso de cursos más cortos de Cy para reducir éstos riesgos. Se debe señalar que todos nuestros pacientes recibieron rutinariamente mesna (2-mercaptoetano-sulfonato de sodio), que a pesar de controversial⁷¹⁻⁷³ ha demostrado relativa eficacia protectora para la toxicidad vesical. Dicha protección se logra mediante su compuesto activo libre mercapto, el cual reacciona con la acroleína y la detoxifica en la orina⁷⁴.

En lo relacionado a aparición de infecciones, hubo un discreto mayor número de procesos infecciosos en el grupo A sin significancia estadística. Los sitios más frecuentes fueron las vías urinarias y respiratorias y las vaginosis. Aunque se ha reportado una mayor incidencia de infecciones por HZ con el tratamiento con Cy²⁰, ésta complicación no se presentó durante nuestro estudio.

Es importante recalcar las limitaciones de nuestro estudio. El tamaño de muestra fue muy pequeño, lo cual limita el que se pueda demostrar diferencia entre grupos y no garantiza homogeneidad. El poder del estudio fue pequeño, por eso no se pudo demostrar diferencia estadística, suponiendo que es real, explicando los valores de p no significativos e intervalos de confianza amplios.

CONCLUSIONES

Nuestros resultados sugieren que un curso corto con bolos de ciclofosfamida IV (6 mensuales seguidos de 6 bimensuales) es tan efectivo como un curso más largo (12 mensuales seguidos de 6 bimensuales), con un tiempo similar para alcanzar remisión clínica, con igual probabilidad de presentar recaída en un periodo de al menos 5 años postratamiento.

Con el uso postratamiento con bolos de ciclofosfamida de otros inmunosupresores vía oral de mantenimiento (azatioprina, ciclosporina A), el periodo libre de enfermedad puede ser más prolongado

La menor exposición en tiempo y dosis a ciclofosfamida reduce el riesgo de presentar toxicidad a corto y largo plazo.

Se encontraron como factores de mal pronóstico pacientes más jóvenes con lesiones activas en la histología renal y examen general de orina con sedimento más activo. El curso corto con ciclofosfamida IV puede ser insuficiente para controlar y mantener inactiva la enfermedad. Es probable que éstos pacientes sean candidatos a cursos más largos con ciclofosfamida más la combinación de metilprednisolona IV o a la combinación de ciclofosfamida en bolos más otro inmunosupresor por vía oral desde el inicio del tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Mosca M, Neri R, Giannessi S, et al. Therapy with pulse methylprednisolone and short pulse cyclophosphamide for diffuse proliferative glomerulonephritis. *Lupus* 2001,10 253-257
2. 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* 1996,50 2047-2053
3. Ponticelli C, Moroni G. Flares in lupus nephritis: incidence, impact on renal survival and management. *Lupus* 1998;7 635-638
4. Austin HA, Balow JE. Natural history and treatment of lupus nephritis *Semin Nephrol* 1999,19 2-11
5. Takada K, Illei GG, Boumpas DT. Cyclophosphamide for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001,10 154-161.
6. Dinant HS, Decker JL, Kippel JH, Balow JE, Plotz PH, Steinberg AD Alternatives modes of cyclophosphamide and azathioprine therapy in lupus nephritis *Ann Rheum Dis* 1982,96 728-736
7. Austin HAI, Klippel JH, Balow JE. Therapy of lupus nephritis: controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs *New Engl J Med* 1986;314 614-619
8. Boumpas DT, Austin HAI, Vaughan EM, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis *Lancet* 1992,340 741-745
9. Gourley MF, Austin HAI, Scott D, et al Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis *Ann Intern Med* 1996,125 549-557
10. Illei GG, Crane M, Austin HAI, et al. Combining pulse cyclophosphamide with pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome in patients with lupus nephritis without added toxicity (submitted).
11. Bansal VK, Beto JA. Treatment of lupus nephritis: a meta-analysis of clinical trials *Am J Kidney Dis* 1997,29 193-199
12. Houssian FA, D'Cruz D, Haga HS, Hugher GR. Short course of weekly low-dose intravenous pulse cyclophosphamide in the treatment of lupus nephritis: a preliminary study. *Lupus* 1991,1 31-35.
13. Martín-Suárez I, D'Cruz D, Mansour M, Ferbabdes AP, Khamashta MA, Hughes GR. Immunosuppressive treatment in severe connective tissue diseases: effects of low dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 1997,56 481-487
14. Chan TM, Li FK, Tang CSO, et al. Efficacy of mycophenolato mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis *New Engl J Med* 2000,343 1156-1162
15. Falk RJ. Treatment of lupus nephritis – a work in progress. *New Engl J Med* 2000;343-1182-1183
16. Chan TM, Li FK, Hao WK, et al Treatment of membranous lupus nephritis with nephritic syndrome by sequential immunosupresion. *Lupus* 1999;8.545-551
17. Sesso R, Monteiro M, Sato E, Kirsztajn G, Silva L, Ajzen H. A controlled trial of pulse cyclophosphamide versus methylprednisolone in severe lupus nephritis. *Lupus* 1994,3 _107-112

18. Pablos JL, Gutierrez-Millet V, Gómez-Reino JJ. Remission of lupus nephritis with cyclophosphamide and late relapses following therapy withdrawal. *Scand J Rheumatol* 1994, 23:142-144
19. Ciruelo E, de la Cruz J, López I, Gómez-Reino JJ. Cumulative rate of relapse of lupus nephritis after successful treatment with cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 1996, 39:2028-2034
20. Boumpas DT, Austin HA III, Vaughan EM, Yarboro CH, Klippel JH, Balow JE. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med* 1993, 119:366-369
21. Kinlen LJ. Incidence of cancer in rheumatoid arthritis and other disorders after immunosuppressive treatment. *Am J Med* 1985, 75 (suppl 1A) 44-49.
22. Wang CL, Wang F, Bosco JS. Ovarian failure in oral cyclophosphamide treatment for systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995, 4:11-14.
23. Langevitz P, Klein P, Pras M, Many A. The effect of cyclophosphamide pulses on fertility in patients with lupus nephritis. *Am J Reprod Immunol* 1992, 28:157-158
24. Bermas BL, Hill JA. Effects of immunosuppressive drugs during pregnancy. *Arthritis Rheum* 1995, 38:1722-1732
25. Rivkees SA, Crawford JD. The relationship of gonadal activity and chemotherapy-induced gonadal damage. *JAMA* 1988, 259:2123-2125
26. Pisetsky DS. Systemic lupus erythematosus. A epidemiology, pathology and pathogenesis. Primer on the rheumatic diseases Atlanta GA. *The Arthritis Foundation* 1977; 246-251
27. Fessel WJ. Systemic lupus erythematosus in the community: incidence, prevalence, outcome and first symptoms; the high prevalence in black women. *Arch Int Med* 1974; 134:1027-1032.
28. Gladman DD, Urowitz MB, Ong A, et al. A comparison of five health status instruments in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1996, 5:190-195.
29. Mok CC, Wong RWS, Lau CS. Lupus nephritis in southern Chinese patients. clinicopathological findings and long-term outcome. *Am J Kidney Dis* 1999, 34:315-323
30. Appel GB, Valeri A. The course and treatment of lupus nephritis. *Ann Rev Med* 1994, 45:525-537.
31. Yang LY, Chen WP, Lin CY. Lupus nephritis in children-A review of 167 patients. *Pediatrics* 1994, 94:335-340
32. Bakir AA, Levy PS, Dunea G. The prognosis of lupus nephritis in African-americans: a retrospective analysis. *Am J Kidney Dis* 1994, 24:159-171
33. Mok CC, Kwan Ho CT, Siu YP, et al. Treatment of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis: a comparison of two cyclophosphamide-containing regimens. *Am J Kidney Dis* 2001, 38(2):256-264.
34. Chung J, Bernstein J, Glassock RJ. Lupus nephritis. En: Chung J, Bernstein J, Glassock RJ (eds). Renal diseases. Classification and Atlas of Glomerular Diseases. *New York Igaku-Shoin* 1995, 151.
35. Austin HA III, Muenz LR, Joyce KM, et al. Prognostic factors in lupus nephritis. *Am J Med* 1983, 75:382-391.
36. Tan EM, Cohen AS, Fries J, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982, 25:1271-1277

37. Hochberg MC Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725
38. Boumpas DT, Balow JE. Outcome criteria for lupus nephritis trials: a critical overview *Lupus* 1998;7 622-629
39. Chabner BA, Allegra CJ, Curt GA et al Antineoplastic agents. In: Hardman JG, Gilman A, Limbird LE (eds). *Goodman & Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 9th edn McGraw-Hill New York, 1995, pp 1233-1287.*
40. Aisenberg AC. Immunosuppression by alkylating agents-tolerance induction. *Transplant Proc* 1973,5 1221-6
41. Cupps TR, Edgar LC, Fauci AS Suppression of human B lymphocyte function by cyclophosphamide *J Immunol* 1982,128:2453-7
42. Varkila K, Hurme M. The effect of cyclophosphamide on cytotoxic T-lymphocyte responses: inhibition of helper T-cell induction in vitro. *Immunology* 1983,48 433-8
43. Toubi E & Kessel A. Intravenous cyclophosphamide in SLE. *Lupus* 2000,9 478-9
44. Amano H, Morimoto S, Kaneko H, Tokano Y, Hashimoto H Effect of intravenous cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus: relation to lymphocyte subsets and activation markers. *Lupus* 2000,9:26-32
45. Desai-Metha A, Lu L, Ramsey-Goldman R, Datta SK. Hyperexpression of CD40 ligand by both B and T cells in human lupus and its role in pathogenic autoantibody production. *J Clin Invest* 1996 97 2063-73
46. Koshy M, Berger D, Crow MK. Increased expression of CD40L on SLE lymphocytes. *J Clin Invest* 1996,98 826-37
47. Russel PJ, Hicks JD. Cyclophosphamide treatment of renal disease in (NZBxNZW) F₁ hybrid mice. *Lancet* 1968, I 440-6
48. Steinberg AD, Gelfand MG, Hardin JA, Lowenthal DT. Therapeutic studies in NZB/W mice. III. Relationship between renal status and efficacy of immunosuppressive drug therapy *Arthritis Rheum* 1975,18:10-4
49. Steinberg EB, Smith HR, Steinberg AD. Studies of cyclophosphamide therapy in murine lupus – effect of combining multiple subsets into a single randomized study. *Arthritis Rheum* 1983,26 1293-4
50. Miller ML, Steinberg AD. Systemic lupus erythematosus – immunoregulatory therapies. *Clin Rheum Dis* 1983,9:617-628
51. Steinberg AD, Plotz PH, Wolff SM, Wong WG, Agus SG, Decker JL. Cytotoxic drugs in treatment of non-malignant diseases. *Ann Intern Med* 1972,76 619-642
52. Cameron JS, Boulton-Jones M, Robinson R, Ogg C. Treatment of lupus nephritis with cyclophosphamide. *Lancet* 1970 ii 846-9
53. Feng PH, Jayaraman FJ, Tock EPC: Cyclophosphamide in treatment of systemic lupus erythematosus. 7 y experience. *Br Med J* 1973. 450-2.
54. Hadidi T. Cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1970.29 673-6
55. Donadio JV Jr., Holley KE, Wagoner RD, Ferguson RH, McDuffie FC Treatment of lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and azathioprine *Ann Intern Med* 1972,77 829-35
56. Steinberg AD, Decker JL. A double-blind controlled trial comparing cyclophosphamide, azathioprine and placebo in the treatment of lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 1974.17 923-37

57. Donadio JV Jr., Holley KE, Ferguson RH, Ilstrup DM. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide *New Engl J Med* 1978,299 1151-5
58. Decker JL, Klippel JH, Plotz PH, Steinberg AD. Cyclophosphamide or azathioprine in lupus glomerulonephritis: a controlled trial: results at 28 months *Ann Intern Med* 1975,83 606-615
59. Elliott RW, Essenhight DM, Morley AR. Cyclophosphamide treatment for systemic lupus erythematosus. *Br Med J* 1982;284 1160-1
60. Calabresi P Leukemia after cytotoxic chemotherapy – a pyrrhic victory?. *New Engl J Med* 1983;309:1118-9.
61. Puri HC, Campbell RA Cyclophosphamide and malignancy. *Lancet* 1977,I:1306
62. Dinant HJ, Decker JL, Klippel JH, Balow JE, Plotz PH. Steinberg AD Alternative modes of cyclophosphamide and azathioprine therapy in lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 1982,96:728-36
63. Ioannidis JPA, Boki KA, Katsorida ME et al. Remission, relapse, and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide *Kidney Int* 2000,57 258-264
64. Illei GG, Takada K, Parkin D et al. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with immunosuppressive therapy long-term follow-up of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies of pulse immunosuppressive therapy (submitted).
65. Yarboro CH, Wesley R, Amantea MA, Klippel JH, Pucino F. Modified oral ondansetron regimen for cyclophosphamide induced emesis in lupus nephritis patients. *Ann Pharmacother* 1996,30:752-755
66. Belmont HM, Storch M, Muyen J, Abramson S. New York University/Hospital for Joint Diseases experience with intravenous cyclophosphamide treatment: efficacy in steroid unresponsive lupus nephritis. *Lupus* 1995,4 104-8
67. Slatter CA, Liang MH, McCune JW, Christman GM, Laufer MR. Preserving ovarian function in patients receiving cyclophosphamide. *Lupus* 1999;8.3-10
68. Blumenfeld Z, Haim N. Prevention of gonadal damage during cytotoxic therapy *Ann Intern Med* 1997,29:199-206
69. Klein FA, Smith MJV. Urinary complications of cyclophosphamide therapy etiology, prevention, and management *South Med J* 1983,76 1413-6
70. Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis *Ann Intern Med* 1996,124.477-484.
71. Hows JM, Metha A, Ward L, Woods K, Perez R, Gordon MY. Comparison of mesna with forced diuresis to prevent cyclophosphamide induced haemorrhagic cystitis in marrow transplantation: a prospective randomized study *Br J Cancer* 1984,50:753-6
72. Shepherd JD, Pringle LE, Barnett MJ, Klingermann HG, Reece DE, Phillips GL. Mesna versus hyperhydration for the prevention of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1991,9 2016-2020
73. Vose JM, Reed EC, Pippert GC et al. Mesna compared with continuous bladder irrigation as uroprotection during high-dose chemotherapy and transplantation: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1993,11 1306-10

74. Brock N. The history of the oxazaphosphorine cytostatics. *Cancer* 1996, 541-7

TABLA 1

CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS CASOS DE ESTUDIO

PARAMETRO	A	B	P
Número	17 (100%)	20 (100%)	
SEXO			
Hombre	1 (5.9%)	1 (5%)	1.00
Mujer	16 (94.1%)	19 (95%)	
Edad en años (media ± DS)	32 ± 11.15 (rango 17-49)	34.95 ± 9.08 (rango 18-51)	0.715
CLASE DE NEFROPATIA (OMS)			
IV A	2 (11.8%)	1 (5%)	0.317
IV B	10 (58.8%)	16 (80%)	
IV C	5 (29.4%)	3 (15%)	
Índice de actividad (media ± DS)	7.92 ± 3.23	4.38 ± 2.6	0.075
Índice de cronicidad (media ± DS)	3.50 ± 1.93	3.77 ± 3.09	0.455
SLEDAI	ND	ND	ND
Tiempo en meses del Dx de LES a GMNL (media ± DS)	21.88 ± 26.7	29.6 ± 38.62	0.446
Nefropatía previa	1 (5.9%)	1 (5%)	0.715
Hipertensión	13 (76.5%)	13 (65%)	0.495
S Nefrótico	11 (64.9%)	11 (55%)	0.738
MANIFESTACIONES EXTRA-RENALES			
Musculoesqueléticas	14 (82.4%)	16 (80%)	0.596
Mucocutáneas	16 (94.1%)	15 (75%)	0.189
Hematológicas	12 (70.6%)	6 (30%)	0.016
SNC	3 (17.6%)	4 (20%)	0.396
Serositis	6 (35.3%)	3 (15%)	0.140
LABORATORIO (media ± DS)			
Hemoglobina (g/dL)	10.6 ± 2.3	12.53 ± 2.00	0.088
Leucos x1000	6.47 ± 3.22	8.08 ± 2.8	0.519
Linfos x 1000	1.48 ± 1.05	1.54 ± 0.62	0.308
Neutrófilos x 1000	3.73 ± 1.93	6.03 ± 2.82	0.445
Plaquetas x 1000	225 ± 95	284 ± 116	0.469
Glucosa (mg/dL)	101 ± 33	86 ± 16.9	0.409
Creatinina (mg/dL)	1.35 ± 0.56	1.19 ± 0.43	0.869
Urea (mg/dL)	56.9 ± 23	47.5 ± 22	0.341
Colesterol (mg/dL)	231 ± 91	259 ± 143	0.358
Triglicéridos (mg/dL)	178 ± 54	226 ± 161	0.389
Albumina	3.08 ± 0.55	3.74 ± 0.65	0.272
Dep. Creat (ml/min)	44.9 ± 21.4	60 ± 18.7	0.472
Albuminuria (g/24 h)	3.22 ± 1.97	3.14 ± 3.6	0.163
E.G.O. (media ± DS)			
Hemoglobinuria	2.58 ± 1.5	0.85 ± 1.34	0.017
Proteinuria	3.17 ± 1.13	2.1 ± 1.8	0.025
Eritrocitos / campo	27.7 ± 28	18.1 ± 31	0.335
Leucocitos / campo	19.5 ± 31	19 ± 31	0.219
Cilindros Granulosos / campo	1.47 ± 1.32	1.1 ± 2.4	0.028
Cilindros hemáticos / campo	0.76 ± 1.6	0.37 ± 0.73	0.490

* P : Prueba exacta de Fisher para variables categóricas, y Chi cuadrada de Pearson para variables numéricas

TABLA 2

PUNTOS FINALES

PARAMETRO	TOTAL (n = 37)	A (n = 17)	B (n = 20)	p	OR (95% IC)
Seguimiento (media ± DS)	86 91 ± 7 38	70 5 ± 7.92	100 8 ± 11 13	0 758	
Remisión Completa	23 (62 16%)	9 (52 9%)	14 (70%)	0 234	2 074 (0 538 – 7 998)
Remisión Parcial	5 (13 51%)	4 (23 5%)	1 (5%)	0 123	0 171 (0.017 – 1 71)
Exacerbación renal sin remisión	4 (10 81%)	0 (0%)	4 (20%)	0 459	0 941 (0836 – 1 06)
Recaída	5 (13 51%)	2 (11 8%)	3 (15%)	0 541	1 053 (0 952 – 1 164)
Sin respuesta	8 (21.62%)	4 (23 5%)	4 (20%)	0 553	0 813 (0 169 – 1 164)
I R C. Terminal	1 (2 7%)	1 (5 9%)	0 (0%)	-	-
Tiempo de remisión en meses (media ± DS)	-	16 66 ± 2 4	11 6 ± 1 4	0 228	-
Tiempo de recaída en meses	-	15 ± 3	41 3 ± 19 48	0 287	

*p : Prueba exacta de Fisher para variables categóricas y Chi-cuadrada de Pearson para variables continuas

TABLA 3

DOSIS DE PREDNISONA BASAL Y A DOS AÑOS DEL INICIO DEL TRATAMIENTO

GRUPO	DOSIS (mg/día)	BASAL n (%)	3 MESES n (%)	6 MESES n (%)	12 MESES n (%)	18 MESES n (%)	24 MESES n (%)
A	0	0	0	0	0	0	4 (23 5%)
	≤ 10	0	3 (17 6%)	9 (52 9%)	12 (70.6%)	14 (82 4%)	11 (64 7%)
	≤ 20	3 (17.6%)	6 (35 3%)	6 (35 3%)	4 (23 5%)	2 (11 8%)	1 (5 9%)
	≤ 30	5 (29.4%)	7 (41 2%)	2 (11 8%)	1 (5 9%)	1 (5 9%)	1 (5 9%)
	≤ 40	1 (5.9%)	0	0	0	0	0
	≤ 50	7 (41 2%)	1 (5 9%)	0	0	0	0
	> 50	1 (5 9%)	0	0	0	0	0
B	0	0	0	0	1 (5%)	4 (20%)	4 (20%)
	≤ 10	0	4 (20%)	12 (60%)	11 (55%)	13 (65%)	10 (50%)
	≤ 20	3 (15%)	5 (25%)	5 (25%)	6 (30%)	3 (15%)	1 (5%)
	≤ 30	12 (60%)	11 (55%)	2 (10%)	2 (10%)	0	0
	≤ 40	0	0	0	0	0	0
	≤ 50	3 (15%)	0	1 (5%)	0	0	0
	> 50	2 (10%)	0	0	0	0	1 (5%)

p = 0.612 (Pearson chi-cuadrada)

TABLA 4

FRECUENCIA Y DOSIS DE AZATIOPRINA DURANTE LA ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO EN ESTUDIO

GRUPO	DOSIS (mg/día)	BASAL n (%)	3 MESES n (%)	6 MESES n (%)	12 MESES n (%)	18 MESES n (%)	24 MESES n (%)
A	0	17 (100%)	17 (100%)	17 (100%)	15 (88.2%)	10 (58.8%)	9 (52.9%)
	50				2 (11.8%)	5 (29.4%)	5 (29.4%)
	100					2 (11.8%)	3 (17.6%)
	150						
	> 150						
B	0	18 (90%)	18 (90%)	16 (80%)	12 (60%)	8 (40%)	10 (50%)
	50	1 (5%)	1 (5%)	3 (15%)	6 (30%)	7 (35%)	6 (30%)
	100	1 (5%)	1 (5%)		2 (10%)	4 (20%)	3 (15%)
	150			1 (5%)		1 (5%)	1 (5%)
	> 150						

P = 0.128 (Pearson chi-cuadrada)

TABLA 5

DOSIS Y FRECUENCIA DE CICLOFOSFAMIDA ORAL DURANTE LOS DOS PRIMEROS AÑOS DE INICIO DEL TRATAMIENTO

GRUPO	DOSIS (mg/día)	BASAL n (%)	3 MESES n (%)	6 MESES n (%)	12 MESES n (%)	18 MESES n (%)	24 MESES n (%)
A	0	17 (100%)	17 (100%)	17 (100%)	17 (100%)	16 (94.1%)	15 (86.3%)
	25					1 (5.9%)	2 (11.8%)
	50						
	100						
B	0	20 (100%)	20 (100%)	19 (95%)	14 (70%)	14 (70%)	13 (65%)
	25				1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)
	50			1 (5%)	4 (20%)	5 (25%)	5 (25%)
	100				1 (5%)		1 (5%)

P = 0.350 (Pearson chi-cuadrada)

P = 0.541 (Prueba exacta de Fisher)

TABLA 6

OTROS MEDICAMENTOS ADMINISTRADOS DURANTE EL TRATAMIENTO EN ESTUDIO

GRUPO	DROGA	BASAL N (%)	3 MESES n (%)	6 MESES n (%)	12 MESES n (%)	18 MESES n (%)	24 MESES n (%)
A	Ninguna	11 (64.7%)	11 (64.7%)	10 (58.8%)	10 (58.8%)	8 (47.1%)	8 (37.1%)
	PTX	2 (11.8%)	1 (5.9%)	3 (17.6%)	2 (11.8%)	2 (11.8%)	2 (11.8%)
	CLQ	2 (11.8%)	2 (11.8%)	2 (11.8%)	3 (17.6%)	3 (17.6%)	3 (17.6%)
	CPA	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)		2 (11.8%)	2 (11.8%)
	IECA	1 (5.9%)	2 (11.8%)	1 (5.9%)	2 (11.8%)	2 (11.8%)	2 (11.8%)
	OTRO	0	0	0	0	0	0
B	NINGUNO	17 (85%)	16 (80%)	16 (80%)	16 (80%)	15 (75%)	17 (85%)
	PTX				1 (5%)	2 (10%)	
	CLQ	2 (10%)	3 (15%)	4 (20%)	3 (15%)	3 (15%)	1 (5%)
	CPA						2 (10%)
	IECA						
	OTRO	1 (5%)	1 (5%)				

P = 0.109 (Pearson chi-cuadrada)

PTX : pentoxifilina

CLQ : cloroquina

CPA : ciclosporina A

IECA : inhibidor de enzima convertidora de angiotensina

OTRO: 1 paciente recibió hidroxiurea por 3 meses, y un paciente más recibió anti-inflamatorio no esteroideo por 6 meses.

TABLA 7

FRECUENCIA Y SITIO DE INFECCIONES PRESENTADAS DURANTE LOS 2 PRIMEROS AÑOS DEL INICIO DEL TRATAMIENTO EN ESTUDIO

GRUPO	SITIO	BASAL n (%)	3 MESES n (%)	6 MESES n (%)	12 MESES n (%)	18 MESES n (%)	24 MESES n (%)
A	0	13 (76.5%)	10 (58.8%)	9 (52.9%)	8 (47.1%)	12 (70.6%)	12 (70.6%)
	IVU	1 (5.9%)	5 (29.4%)	4 (23.5%)	3 (17.6%)	5 (29.4%)	1 (5.9%)
	IVRA	1 (5.9%)	1 (5.9%)	3 (17.6%)	3 (17.6%)		3 (17.6%)
	IVRB	2 (11.8%)		1 (5.9%)			
	GEPI						
	ITB		1 (5.9%)		1 (5.9%)		
	HS				1 (5.9%)		
	HZ						
	VAG				1 (5.9%)		1 (5.9%)
OTROS							
B	0	15 (75%)	11 (55%)	12 (60%)	13 (65%)	13 (65%)	16 (80%)
	IVU	4 (20%)	6 (30%)	3 (15%)	6 (30%)	4 (20%)	2 (10%)
	IVRA		2 (10%)	2 (10%)		1 (5%)	
	IVRB			1 (5%)		1 (5%)	
	GEPI						
	ITB						
	HS	1 (5%)					1 (5%)
	HZ						
	VAG			1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)
OTROS		1 (5%)	1 (5%)				

P = 0.317 (Pearson chi-cuadrada)

0 : ninguna

IVU : infección de vías urinarias

IVRA . infección de vías respiratorias altas

IVRB : infección de vías respiratorias bajas

GEPI : gastroenteritis probablemente infecciosa

ITB : infección de tejidos blandos

HS : herpes simple

HZ : herpes zoster

VAG : vaginosis

OTROS : una paciente presentó Tb renal, y una paciente más presentó condilomatosis perianal.

TABLA 8

BIOPSIAS POST-TRATAMIENTO

GRUPO	CLASE NL	N (%)
A	0	12 (70.6%)
	II A	2 (11.8%)
	III B	1 (5.9%)
	IV C	2 (11.8%)
B	0	16 (80%)
	IV B	2 (10%)
	IV C	1 (5%)
	V B	1 (5%)

P = 0.243 (Pearson chi-cuadrada)

- No se pudo realizar comparación de grupos

0 . no se realizó biopsia de control

TABLA 9

INCIDENCIA DE RECAIDAS RENALES POSTRATAMIENTO CON CICLOFOSFAMIDA. DATOS EN LA LITERATURA

<i>Autor</i>	<i>Número de pacientes</i>	<i>Seguimiento en meses</i>	<i>Fallas terapéuticas</i>	<i>Recaídas</i>
Boumpas (1992)	40	60	25	22.5
Sesso (1994)	27	144	28	14
Pablos (1994)	11	48	NE	36
Ciruelo (1996)	48	33	NE	25
Gourley (1996)	17	12	20	7
Mosca (2001)	34	51	27	45
<i>Este trabajo</i>	37	86	21.62	13.51

NE : no evaluado.

ANEXO 1

Clasificación morfológica de la nefritis lúpica de la Organización Mundial de la Salud (versión revisada en 1995)²⁶

I. Glomérulo normal
A. Normal (mediante todas las técnicas)
B. Normal con microscopia de luz, pero con depósitos mediante microscopia electrónica o inmunofluorescencia
II. Alteraciones mesangiales puras (mesangiopatía)
A. Ensanchamiento mesangial, hiper celularidad leve o ambas cosas (+)
B. Hiper celularidad moderada (++)
III. Glomerulonefritis focal segmentaria (relacionada con alteraciones mesangiales leves o moderadas)
A. Lesiones “necrosantes” activas
B. Lesiones activas y esclerosantes
C. Lesiones esclerosantes
IV. Glomerulonefritis difusa (mesangial intensa, endocapilar o proliferación mesangiocapilar, depósitos subendoteliales extensos, o ambos) Invariablemente hay depósitos mesangiales y con frecuencia depósitos subepiteliales que pueden ser numerosos
A. Sin lesiones necrosantes segmentarias
B. Con lesiones necrosantes activas
C. Con lesiones segmentarias activas y esclerosantes
D. Con lesiones esclerosantes
V. Glomerulonefritis membranosa difusa
A. Glomerulonefritis membranosa pura
B. Asociada a lesiones de la categoría II (A o B)
VI. Glomerulonefritis esclerosante avanzada

ANEXO 2

Sistema de puntuación de la patología renal ²⁷

Indice de actividad	Indice de cronicidad
<i>Alteraciones glomerulares</i> <ol style="list-style-type: none">1. Proliferación celular2. Necrosis fibrinoide, cariorrexis3. Medias lunas celulares4. Trombos hialinos, asas de alambre5. Infiltración leucocitaria	<i>Alteraciones glomerulares</i> <ol style="list-style-type: none">1. Esclerosis glomerular2. Medias lunas fibrosas
<i>Alteraciones tubulointersticiales</i> <ol style="list-style-type: none">1. Infiltrado por células mononucleares	<i>Alteraciones tubulointersticiales</i> <ol style="list-style-type: none">1. Fibrosis intersticial2. Atrofia tubular

ANEXO 3

Crterios revisados de 1982 para la clasificaci3n del lupus eritematoso generalizado ²⁸

CRITERIO	DEFINICI3N
1 Eritema malar	Eritema fijo, plano o elevado sobre las eminencias malares con tendencia a respetar los pliegues nasogenianos
2 Eritema discoide	Placas eritematosas elevadas con descamaci3n querat3sica adherente y taponamiento folicular, en las lesiones m3s antiguas puede ocurrir cicatrizaci3n atr3fica
3 Fotosensibilidad	Erupci3n cut3nea a consecuencia de una reacci3n poco com3n a la luz solar, por historia cl3nica u observaci3n del m3dico
4 Ulceras orales	Ulceraci3n oral o nasofar3ngea, por lo regular indolora, observada por un m3dico
5 Artritis	Artritis no erosiva que afecta dos o m3s articulaciones perif3ricas, caracterizada por dolor a la presi3n, hinchazon o derrame
6. Serositis	a) <i>Pleuritis</i> historia convincente de dolor pleur3tico o frote escuchado por un m3dico, o demostraci3n de derrame pleural, o b) <i>Pericarditis</i> determinada por electrocardiograma, frote o demostraci3n de derrame peric3rdico
7 Afecci3n renal	a) Proteinuria persistente mayor de 0.5 g/d3a o mayor de 3+ si no se cuantifica, o b) Cilindros celulares que pueden ser de eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos
8 Alteraci3n neurol3gica	a) <i>Convulsiones</i> en ausencia de medicamentos lesivos, alteraciones metab3licas conocidas p. ej. uremia, cetoacidosis o desequilibrio hidroelectrol3tico (DHE), o b) <i>Psicosis</i> en ausencia de medicamentos lesivos, alteraciones metab3licas conocidas, p. ej. uremia, cetoacidosis o DHE
9 Trastorno hematol3gico	a) <i>Anemia hemol3tica</i> con reticulocitosis, o b) <i>Leucopenia</i> menos de 4 000 leucocitos/mm ³ (total), en dos o m3s ocasiones, o c) <i>Linfopenia</i> menos de 1 500 linfocitos/mm ³ en dos o m3s ocasiones, o d) <i>Trombocitopenia</i> menos de 100 000/mm ³ en ausencia de medicamentos lesivos
10 Alteraci3n inmunol3gica	a) C3lulas LE positivas, o b) Anti-DNA anticuerpos anti-DNA nativo a t3tulo anormal, o c) Anti-Sm presencia de anticuerpos contra el ant3geno nuclear Sm; o d) Pruebas serol3gicas para sifilis falsas positivas que hayan sido positivas por lo menos durante 6 meses y confirmadas por medio de la prueba de inmovilizaci3n de treponema o por la prueba de fluorescencia de absorci3n de anticuerpos de treponema
11 Anticuerpos antinucleares	T3tulo anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o una prueba equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos conocidos que se asocian al "s3ndrome de lupus inducido por f3rmacos"

Interpretaci3n: Para fines de clasificaci3n de pacientes en estudios cl3nicos, se mencionará que una persona tiene LEG si re3ne 4 o m3s de los 11 criterios, en forma seriada o simultanea, durante cualquier intervalo de observaci3n. La serie de criterios tiene un 96% de sensibilidad y 96% de especificidad para lupus eritematoso generalizado.

ANEXO 4

ACTUALIZACION DE 1997 DE LOS CRITERIOS DE CLASIFICACION PARA LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO DE 1982 DEL COLEGIO AMERICANO DE REUMATOLOGIA ²⁹

CRITERIO	DEFINICIÓN
1 Eritema malar	Eritema fijo, plano o elevado sobre las eminencias malares con tendencia a respetar los pliegues nasogenianos
2 Eritema discoide	Placas eritematosas elevadas con descamación queratósica adherente y taponamiento folicular, en las lesiones más antiguas puede ocurrir cicatrización atrófica
3 Fotosensibilidad	Erupción cutánea a consecuencia de una reacción poco común a la luz solar, por historia clínica u observación del médico
4 Ulceras orales	Ulceración oral o nasofaríngea, por lo regular indolora, observada por un médico
5 Artritis	Artritis no erosiva que afecta dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor a la presión, hinchazón o derrame
6 Serositis	a) <i>Pleuritis</i> , historia convincente de dolor pleurítico o frote escuchado por un médico, o demostración de derrame pleural, o b) <i>Pericarditis</i> determinada por electrocardiograma, frote o demostración de derrame pericárdico
7 Afección renal	a) Proteinuria persistente mayor de 0.5 g/día o mayor de 3+ si no se cuantifica, o b) Cilindros celulares que pueden ser de eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos
8 Alteración neurológica	a) <i>Convulsiones</i> en ausencia de medicamentos lesivos, alteraciones metabólicas conocidas p ej. uremia, cetoacidosis o desequilibrio hidroelectrolítico (DHE), o b) <i>Psicosis</i> en ausencia de medicamentos lesivos, alteraciones metabólicas conocidas, p ej. uremia, cetoacidosis o DHE
9 Trastorno hematológico	a) <i>Anemia hemolítica</i> con reticulocitosis, o b) <i>Leucopenia</i> menos de 4 000 leucocitos/mm ³ (total), en dos o más ocasiones, o c) <i>Linfopenia</i> menos de 1 500 linfocitos/mm ³ en dos o más ocasiones, o d) <i>Trombocitopenia</i> menos de 100 000/mm ³ en ausencia de medicamentos lesivos
10 Alteración inmunológica	a) Anti-DNA anticuerpos anti-DNA nativo a título anormal, o b) Anti-Sm presencia de anticuerpos contra el antígeno nuclear Sm, o c) Presencia de anticuerpos antifosfolípido basada en 1) nivel anormal de anticuerpos anticardiolipina IgG e IgM; 2) prueba positiva de anticoagulante lúpico usando un procedimiento estandarizado, o 3) prueba serológica para sífilis falsa positiva presente por lo menos durante seis meses y confirmada mediante prueba de inmunización de <i>Treponema pallidum</i> , o prueba de absorción de anticuerpos fluorescentes Antitreponema
11 Anticuerpos antinucleares	Título anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o una prueba equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos conocidos que se asocien al "síndrome de lupus inducido por fármacos"

Interpretación: para fines de clasificación de pacientes en estudios clínicos, se mencionará que una persona tiene LES si reúne cuatro criterios ó más de los once criterios, en forma seriada o simultánea, durante cualquier intervalo de observación. La serie de criterios tiene 96% de sensibilidad y 96% de especificidad para LES

92