

11244
Sej
③



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN

EL TRATAMIENTO DE LA GLOMERULONEFRITIS
LUPICA PROLIFERATIVA DIFUSA CON PULSOS
INTRAVENOSOS DE CICLOFOSFAMIDA.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
LA ESPECIALIDAD DE REUMATOLOGIA
P R E S E N T A :
DR. GUILLERMO FERNANDO HUERTA YAREZ

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

México, D. F.

Diciembre de 1988



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.

I N D I C E .

Introducción	1
Pacientes y Métodos	2
Resultados	4
Discusión	17
Conclusiones	28
Bibliografía	30

INTRODUCCION.-

Entre las diversas manifestaciones clínicas del Lupus Eritematoso Generalizado (LEG) la afección renal tiene especial importancia. Esta aseveración se basa no sólo en la frecuencia con la que los pacientes con LEG presentan datos de nefropatía, sino en las implicaciones pronósticas de ésta. A pesar de que sólo un 50% de los pacientes con LEG manifiestan datos clínicos de nefropatía, los estudios realizados con inmunofluorescencia y microscopía electrónica han logrado definir que prácticamente todos los enfermos con LEG tienen cambios histológicos directamente causados por esta enfermedad (1). Así mismo y a pesar de que el pronóstico de la nefritis lúpica (NL) ha mejorado considerablemente, ésta continúa siendo la principal causa de muerte en los pacientes con LEG (2,3), de tal suerte, que aún ahora se le continúa considerando como el factor más importante que por sí mismo determina su pronóstico (4).

El empleo de citotóxicos (CT) en el tratamiento de la NL ha sido tema de gran controversia (5-28). A pesar de que su uso data de 1949, no ha sido sino hasta la presente década en que algunos trabajos han sujerido ventajas definitivas en su aplicación cuando se les compara contra la corticoterapia por vía oral (VO) a dosis altas (1 mg de prednisona x kg de peso x día) (29 - 33).

En 1986, el grupo de trabajo de los Institutos Nacionales de Salud de los EUA (INS) publicó su experiencia en el tratamiento de la NLE activa mediante el empleo de prednisona (PDN) \pm citotóxicos (34). En él se concluye que la administración de CT se asocia a una menor probabilidad de deterioro en la función renal. Entre los diversos esquemas terapéuticos utilizados el único con el que se observaron diferencias estadísticamente significativas fue aquél en el que la ciclofosfamida (CF) se aplicó en forma de pulsos intravenosos cada 3 meses.

El objetivo de este trabajo es el de evaluar la respuesta de los pacientes con glomerulonefritis lúpica proliferativa difusa (GNLPD) a la aplicación de pulsos intravenosos de ciclofosfamida (pCFIV) y compararla con la observada en un grupo control tratado con PDN \pm CT VO.

PACIENTES Y METODOS.-

Los pacientes incluidos en este trabajo fueron tratados en nuestro Instituto con pCFIV en el período comprendido entre junio de 1986 y octubre de 1988. Los criterios de admisión fueron los siguientes: 1) enfermos que reunieran 4 o más de los criterios de la American Rheumatism Association (ARA) para la clasificación del LEG (35), 2) GNLPD activa de mostrada mediante biopsia. Se consideraron criterios de exclusión: el embarazo, los procesos infecciosos ocurridos dentro de las dos semanas previas al inicio del tratamiento, la cuenta de glóbulos blancos menor a $2000/mm^3$ y la cuenta plaquetaria menor a $100\ 000/mm^3$.

El tiempo de seguimiento abarcó desde el día de la administración del primer pCFIV hasta la fecha de la última consulta o la fecha en la

que se determinó que había ocurrido falla terapéutica, definida como el deterioro irreversible en la función renal que obliga al empleo permanente de terapia substitutiva (25).

Los pulsos se aplicaron en el servicio de urgencias. La dosis del medicamento varió entre 500 y 1000 mg/m^2 sc, iniciando con la dosis más pequeña. La CF diluida en 250 cc de solución glucosada al 5% se administra en un lapso de una hora. Para lograr una hidratación adecuada se empleó tanto la vía oral como la endovenosa. Una vez que concluía la aplicación del tratamiento el paciente era egresado con la recomendación de que continuara bebiendo abundantes líquidos y procurara vaciar su vejiga urinaria con la mayor frecuencia posible durante las siguientes 24 horas. También se le daba una cita para que 10 a 14 días después del tratamiento se realizara una citología hemática completa, con el objeto de evaluar las modificaciones en la cuenta de glóbulos blancos, la cual se procuraba mantener por arriba de los $3000/\text{mm}^3$ y la de neutrófilos totales por arriba de $1000/\text{mm}^3$, ya que la ausencia de estas alteraciones permitiría aumentar la dosis del medicamento en sus aplicaciones subsecuentes hasta llegar a los $1000 \text{ mg}/\text{m}^2$ sc. La frecuencia de administración de los pulsos fue de uno a tres meses y el paciente podía recibir en forma concomitante PDN VD de acuerdo a la indicación de su médico tratante. El seguimiento se llevó a cabo a través de la consulta externa del Departamento de Reumatología con citas c/4-6 semanas para lo que se solicitaba la realización de los siguientes exámenes: citología hemática completa, creatinina y nitrógeno de la urea en suero, análisis general de orina, depuración de creatinina y cuantificación de albúmina en orina de 24 horas.

La lesión histológica observada en la biopsia renal fue clasificada como GNLPD de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de

la Salud (36). Los índices de actividad (IA) y cronicidad (ICr) de estas lesiones fueron calculados tal y como se precisa en el trabajo de MA Austin III y colaboradores (37).

La respuesta al tratamiento fue definida a través de lo que se consideró como un cambio significativo en la función renal, es decir, aquél en el que se documentó una modificación en la depuración de creatinina (DCr) al seguimiento \geq al 25% en relación a la DCr inicial. De igual manera, las modificaciones significativas en la creatinina sérica (Cr_s) y la albúmina en orina de 24 hs fueron definidas por un cambio \geq 25% entre el valor inicial y el obtenido al seguimiento (25).

El grupo control estuvo formado por 17 pacientes consecutivos con GNLPD demostrada mediante biopsia las cuales recibieron tratamiento con PDN \pm CT (azathioprina o CF) por vía oral, 1 a 3 mg/kg/día, durante el lapso de tiempo anteriormente señalado (junio de 1986 a octubre de 1988).

Las pruebas utilizadas en el análisis estadístico fueron la t de Student, la prueba exacta de Fisher y la prueba de Wilcoxon.

RESULTADOS.-

En este estudio no protocolizado reunimos a un grupo de 17 pacientes tratados con pCFIV (16 mujeres y un hombre), con una edad promedio de 30 años (15 - 45) y un seguimiento promedio de 13 meses (14-30). La mediana del tiempo transcurrido entre el primer dato de nefritis y la realización de la biopsia renal fue de seis meses y la mediana del tiempo transcurrido entre la biopsia y el inicio de pCFIV

fue de 30 días . Los promedios para la Cr_g y la DCr iniciales fueron 1.6 mg/dl y 44 ml/minuto respectivamente. Los promedios para los IA y los ICr cuantificados en las biopsias renales fueron de 8 y 4. El número de pCFIV fue de 5 en promedio (3-10), el de la dosis por pulso: 1100 mg (700-1500 mg) y el de la dosis total por paciente: 5800 mg (2400 - 12950 mg). La frecuencia de aplicación de los pulsos fue mensual en 6 pacientes y de c/2-3 meses en 10. Una de las pacientes desarrolló herpes diseminado 4 días después del primer pulso, motivo por el cual no volvió a recibir el medicamento por vía parenteral quedando así sólo 16 casos evaluables. A 11 de las 16 pacientes (69%) se les prescribió en forma concomitante $PDN \geq 0.5$ mg/kg/día y a 3/16 (19%) $PDN < 0.5$ mg/kg/día. La dosis inicial promedio de este medicamento para el grupo total fue de 45 mg/día (20-60 mg/día). Dos de nuestras enfermas no recibieron PDN.

Siete de los 16 pacientes (44%) habían sido tratados con CT VO: 5 con azathioprine (AZA) y 2 con CF, ambos medicamentos a dosis de 1 a 1.5 mg/kg/día y nunca en combinación entre ellos mismos o con pCFIV. Los CT fueron suspendidos entre 7 días y 6 meses antes del inicio de pCFIV.

En relación a la función renal, 9/16 pacientes (56.25% han incrementado su DCr $\geq 25\%$, 5/16 (31.25%) la han disminuido $\geq 25\%$ y 2/16 (12.5%) han conservado su función renal sin presentar cambios $\geq 25\%$ en relación a su DCr inicial (Figuras 1 a 3). Estos cambios en la DCr no siempre fueron acompañados por modificaciones paralelas en otros indicadores tales como la Cr_g , la albúmina en orina de 24 hs y las alteraciones en el sedimento urinario. Por ejemplo, 6 de las pacientes que

PULSOS MENSUALES DE CFIV DEPURACION DE CREATININA

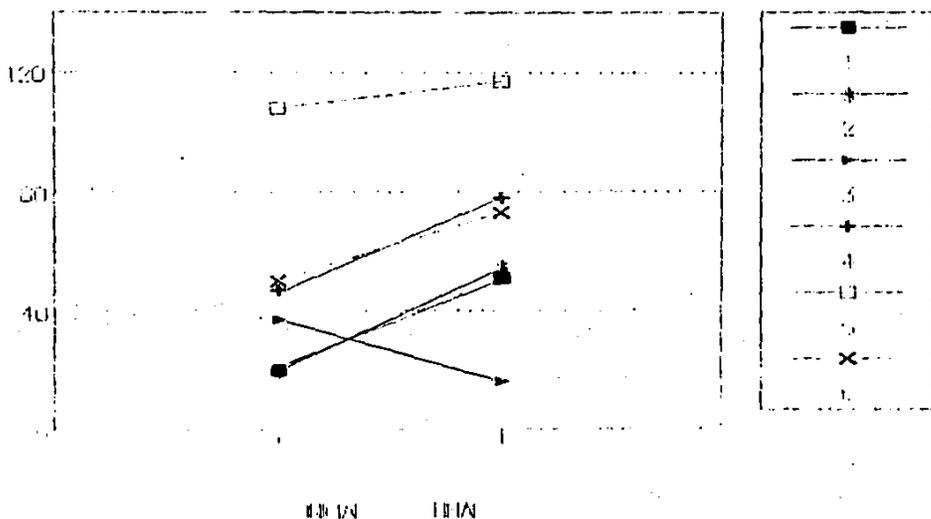


Figura 1

PULSOS BI Y TRIMESTRALES DE CFIV DEPURACION DE CREATININA

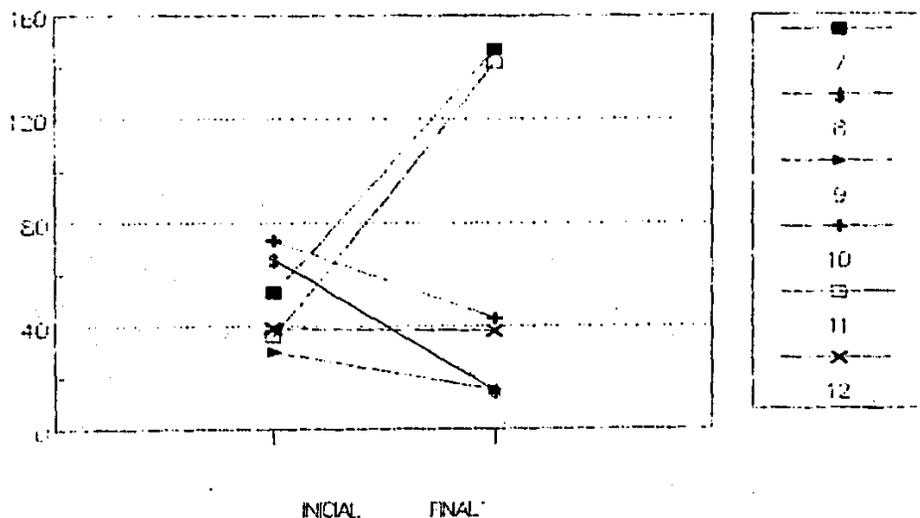


Figura 2

PULSOS BI Y TRIMESTRALES DE CFIV DEPURACION DE CREATININA

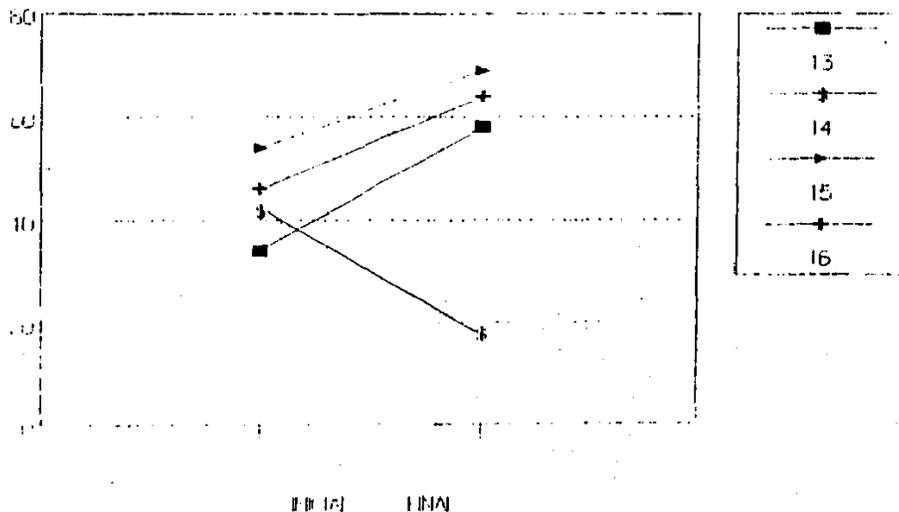


Figura 3.

tuvieron un aumento significativo en su DCr no disminuyeron su $Cr_B \geq 25\%$ (Figuras 4 a 6).

La albuminuria disminuyó en 7/16 pacientes (43.75%), pero este cambio no correlacionó necesariamente con una mejoría en la DCr. Sólo 3 de los 9 enfermos que incrementaron DCr también presentaron disminución en la albuminuria. 4 de los 5 pacientes cuya DCr disminuyó, mejoraron significativamente su proteinuria. 5/16 pacientes han desarrollado un aumento de la albuminuria, 4 de estos 5 con valores ≥ 3.5 grs de proteínas en orina de 24 hs; 2 de estos 4 no presentaban una albuminuria de esta magnitud -límite nefrótico- al momento de iniciar PDN + pCFIV. 4 de los incrementos han ocurrido en pacientes cuyas DCr han mejorado $\geq 25\%$.

De igual manera, la eritrocituria se redujo en 7/15 enfermos (47%); sólo en 4 de éstos 7 el descenso correlacionó con una mejoría en la DCr.

En la tabla # 1 se establece una comparación de estos indicadores entre el grupo de los "respondedores" (aquellos que conservaron o mejoraron su función renal) y el grupo de los "no respondedores" (aquellos cuya DCr disminuyó $\geq 25\%$). El único indicador en el que se observó una diferencia estadísticamente significativa fue la eritrocituria, tanto inicial como final ($p < 0.05$). No se encontraron diferencias significativas en cuanto a su edad, tiempo de seguimiento, tiempo de evolución del LEG y de la nefritis, DCr inicial, lapso de tiempo entre la biopsia renal y el inicio del tratamiento, índices de actividad y cronicidad, presencia o ausencia de manifestaciones extrarrenales, dosis de PDN, tratamiento previo con Cf, dosis total de Cf, número de pCFIV y la frecuencia de su administración.

PULSOS MENSUALES DE CFIV CREATININA SERICA

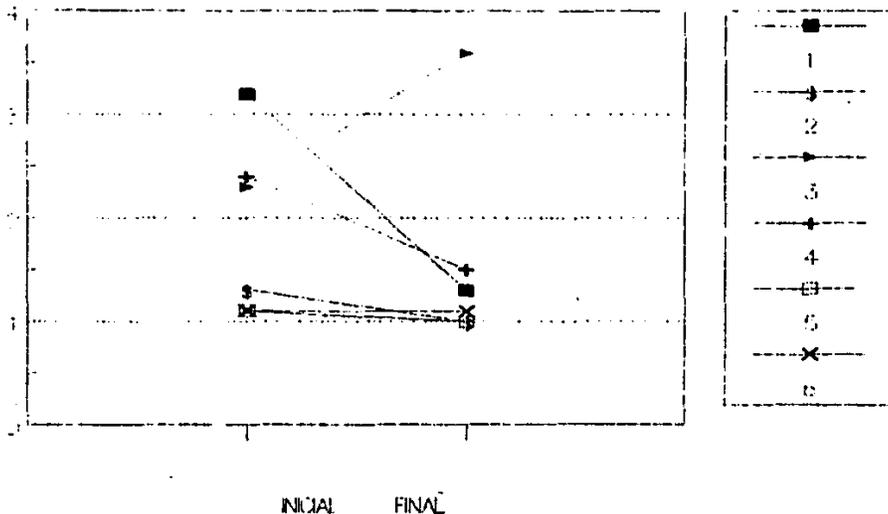


Figura 4

PULSOS BI Y TRIMESTRALES DE CFIV CREATININA SERICA

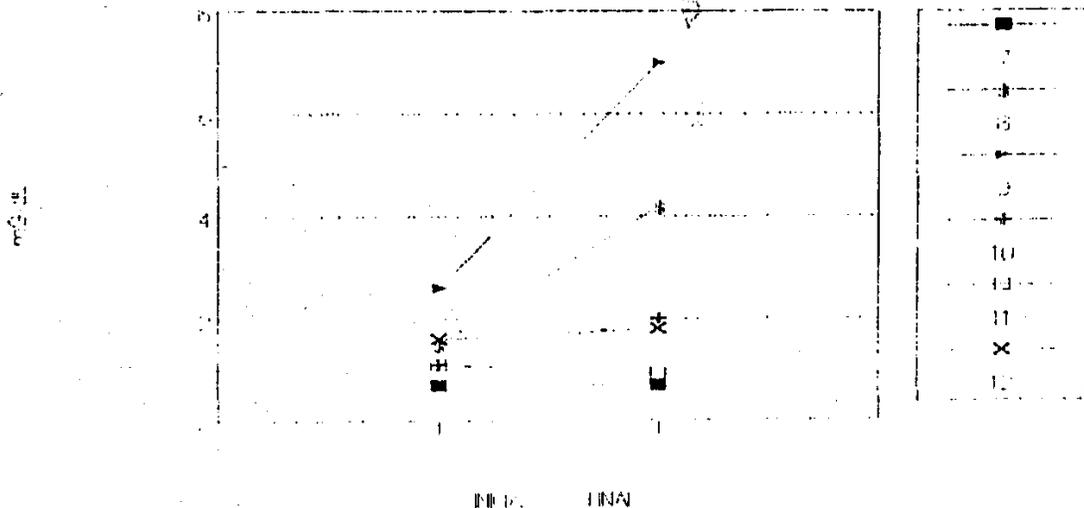


Figura 5

PULSOS BI Y TRIMESTRALES DE CFIV CREATININA SERICA

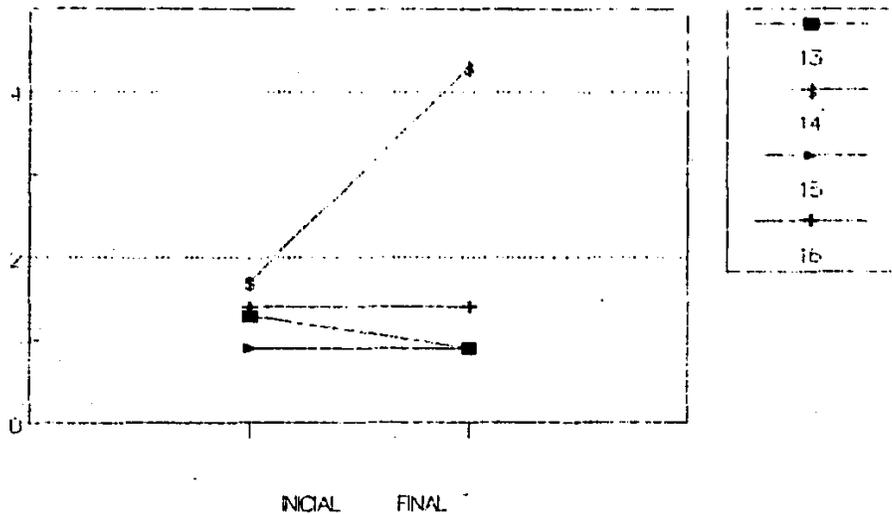


Figura 6

TABLA # 1: COMPARACION DE INDICADORES RENALES ENTRE LOS "RESPONDEDORES" Y LOS "NO RESPONDEDORES" AL PRINCIPIO Y AL FINAL DEL TRATAMIENTO CON pCFIV:-

INDICADOR	"RESPONDEDORES" (R)(n=11)			"NO RESPONDEDORES" (no R)(n=5)			p (R vs no R)**	
	Inicial (I)	Final (F)	p**	Inicial (I)	Final (F)	p**	I	F
OCr (ml/min)	46±22.6	79±35.5	<0.001	50±16.8	21.4±10.9	<0.001	NS	<0.002
(Cr _g)i (mg/dl)	1.3±0.7	1.13±0.31	NS	1.7±0.5	4.2±1.6	<0.002	NS	<0.001
Eritrocituria***	0.81±0.5	0.54±0.65	NS	1.8±0.5	1.4±0.5	NS	<0.05	<0.05
Albuminuria (grs/vol/24 hs)	3.84±4.2	3.22±3.1	NS	5.5±2.9	4.18±3.6	NS	NS	NS

* Promedio ± desviación estándar.

** t de Student.

*** promedio del grado de eritrocituria: 1-5 eritrocitos/campo = 1, 6 a 10 = 2, >10 = 3.

NS = no significativo.

En esta misma tabla se puede apreciar que aún cuando no se observaron diferencias significativas en la Cr_2 y la albuminuria iniciales en entre ambos grupos, sí destaca cierta tendencia a que en el grupo de los "no respondedores" estos indicadores presentaran una mayor alteración.

En relación a la frecuencia de la aplicación de los puiscos es necesario subrayar el que 5 de los 6 pacientes (83%) que han recibido pCFIV mensual han mejorado o mantenido su función renal, mientras que 4 de los 5 pacientes (80%) que han desarrollado importante deterioro de la función renal han recibido los puiscos con un mayor intervalo de tiempo. Empero, cuando se analizó la respuesta global entre el grupo tratado con pCFIV mensual vs c/2-3 meses, la diferencia no fue estadísticamente significativa: $p=0.34$ (prueba exacta de Fisher).

En cuanto a los exámenes inmunológicos se refiere, la captación de DNA inicial sólo se encontraba por arriba de los valores normales en 5 de los 13 pacientes en los cuales se determinó. Al seguimiento persistió aumentada en 3 casos: 1 con actividad extrarrenal y 2 con actividad renal. En un caso su disminución se asoció a mejoría clínica y en otro a uremia. Los valores de C3 y C4 tanto al inicio del tratamiento como al seguimiento sólo se determinaron en 8 y 6 pacientes respectivamente. Sólo en 1/8 y en 1/6 se encontraban por debajo de los valores normales al momento de iniciar pCFIV.

En la tabla # 2 se compara la diferencia entre la DCr y la Cr_2 (inicial vs al seguimiento) en los dos grupos.

TABLA # 2: COMPARACION DE LA DCr y Cr₀ (INICIAL VS SEGUIMIENTO) EN LOS PACIENTES TRATADOS CON pCFIV MENSUAL VS c/2-3 MESES.-

INDICADOR	pCFIV mensual (n=6)	pCFIV c/2-3 meses (n=10)
DCr	▲ en 4 pacientes (66.6%)	▲ en 5 pacientes (50%).
	▼ en 1 " (16.6%)	▼ en 4 pacientes (40%).
	= en 1 " (16.6%)	= en 1 " (10%).
Cr ₀	▼ en 2 " (33.3%)	▼ en 1 " (10%).
	▲ en 1 " (16.6%)	▲ en 4 " (40%).
	= en 3 " (50%)	= en 5 " (50%).

▲: incremento del 25% o + (inicial vs seguimiento). ▼: reducción del 25% o + (inicial vs seguimiento). =: modificación < 25%.

Las diferencias no son estadísticamente significativas (prueba exacta de Fisher).

Once de los 16 pacientes evaluables recibieron en forma concomitante PDN \geq 0.5 mg/kg/día. Sólo 6 de ellos presentaban datos de actividad extrarrenal al momento de iniciar el tratamiento, en los 5 restantes el corticoide se administró exclusivamente como parte del tratamiento para la GNLPO. En 5 de los pacientes con actividad extrarrenal al momento de recibir el primer pCFIV ésta logró controlarse 2 a 4 meses después de iniciar PDN + CFIV. A pesar de que la dosis del corticoide se fue reduciendo hasta llegar a los 24 mg/día para el grupo en CFIV mensual y hasta los 18 mg/día para el grupo en CFIV c/2-3 meses, sólo en un caso se observó recurrencia de las manifestaciones extrarrenales de la enfermedad; esto ocurrió unas semanas después de su último pCFIV (post-exposición a la luz del sol) cuando aún estaba tomando 15 mg de PDN por las mañanas. Sólo en una de nuestras enfermas se ha tomado la decisión de suspender los esteroides por completo y en 4 más éstas están siendo administrados en días alternos (3 de ellos en CFIV mensual).

Aún cuando son 5 las enfermas en las que ha ocurrido importante deterioro en la función renal (incremento irreversible \geq 100% en la Cr_2) (21), hasta el momento sólo tres de ellas han requerido de tratamiento substitutivo: 1 en hemodiálisis (HD), 1 en diálisis peritoneal crónica ambulatoria (DPCA) y una enferma que recibió apoyo secuencial con ambos métodos y falleció 4 meses después del último pCFIV a consecuencia de una neumonía por *Pseudomonas* y *Aspergillus* cuando aún presentaba datos de actividad del EEG por lo que requería de la administración del equivalente a PDN $>$ 0.5 mg/kg/día.

En la tabla # 3 se detallan las complicaciones observadas en el grupo total que recibió pCFIV.

TABLA # 3: COMPLICACIONES OBSERVADAS EN EL GRUPO TRATADO CON pCFIV (n=17).-

1.- Náuseas y vómito	6/16 (37.5%).
2.- Alopecia	5/16 (31.2%).
3.- Infecciones	5/17 (29.4%).
Herpes zoster (1 dermatoma)	2
Herpes zoster diseminado	1
Bacteremia por salmonella enteritidis	1
Neumonía segmentaria (no se aisló germen causal; se sospechó neumonía atípica)	1
4.- Amenorreas secundaria	3/16 (18.7%).
5.- Leucopenia	2/11 (18.1%).
6.- Reacción urticariana	1/16 (6.2%).
7.- Cistitis hemorrágica	0

En la siguiente página, en la tabla #4 se compara a los 2 grupos de tratamiento (CFIV mensual vs CFIV c/2-3 meses) en relación a las complicaciones desarrolladas.

**TABLA # 4: COMPARACION DE LAS COMPLICACIONES DESARROLLADAS
CFIV MENSUAL VS CF c/2-3 MESES.-**

COMPLICACIONES	CFIV MENSUAL (n=6)	CFIV c/2-3 MESES (n=10)
	# de pacientes	# de pacientes
Náuseas y vómito	3	3
Alopecia	2	3
Amenorrea secundaria	2	1
Leucopenia	0/5	2/6
Infecciones*	2	2

* 4 episodios evaluables

Al comparar al grupo que recibió pCFIV con 17 pacientes con GNLPD demostrada por biopsia, tratadas con PDN \pm CT VO y seguidas durante un lapso de tiempo similar (14 meses en promedio) no se encontró diferencia en cuanto a su edad, sexo, DCr inicial, índices de actividad y cronicidad en la biopsia renal, dosis de prednisona al principio y al final del tratamiento. Tampoco fue posible demostrar diferencia entre ambos grupos en cuanto a la efectividad del tratamiento empleado. Llama la atención el que el número de los episodios infecciosos haya sido más del doble en el grupo tratado con PDN \pm CT VO (13 vs 5), sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa (prueba de Wilcoxon $p > 0.5$).

En la siguiente página, la tabla # 5 detalla las características de ambos grupos.

TABLA # 5: COMPARACION ENTRE EL GRUPO TRATADO CON pCFIV \pm PDN Y EL GRUPO CONTROL.-

	CF IV \pm PDN V.O. (n=17)	PDN \pm CT V. O. (n=17).
Edad (años)*	30 \pm 9	27 \pm 11.8
Sexo femenino	16	17
Sexo masculino	1	0
Tiempo de seguimiento (meses)*	13 \pm 6.1	14 \pm 9.7
DCr inicial (mln/mln)*	46 \pm 20.6	58 \pm 27.3
IA*	8.6 \pm 2.85	8.9 \pm 2.86
ICr*	5 \pm 2.45	4 \pm 1.67
Respondedores	11/16 (68.75%)**	11/17 (64.7%)
No respondedores	5/16 (31.25%)	6/17 (35.3%)
Dosis inicial de PDN (mgs/d)*	47.5 \pm 20.6	52 \pm 5.8
Dosis final de PDN (mgs/d)*	21 \pm 15.9	24 \pm 17

* Promedio \pm desviación estándar.

** 1 paciente tuvo que ser excluida de pCFIV después de haber desarrollado herpes diseminado.

No existen diferencias estadísticamente significativas (prueba t de Student).

En el grupo control ocurrieron 13 episodios infecciosos en 7/17 pacientes (41%). En la tabla # 6 se detallan éstos.

TABLA # 6: INFECCIONES OCURRIDAS EN EL GRUPO CONTROL
(PDN+CT VD).-

Infecciones	# de episodios
Ureepsis	4
Salmonella del grupo B (1), Proteus mirabilis (1), E. coli (2).	
Absceso paradontal	2
Nocardiosis	1
Meningitis por <i>Micobacterium fortuitum</i>	1
Neumonía	1
Bacteremia por neumococo	1
Artritis séptica por neumococo	1
Sinusitis maxilar	1
Celulitis por E. coli	1
TOTAL	13

Una paciente con dos episodios infecciosos, una con tres, y una más con 4.

En la tabla # 7 se establece una comparación entre las complicaciones observadas con pCFIV vs PDN \pm CT VD.

TABLA # 7: COMPLICACIONES OBSERVADAS GRUPO pCFIV \pm PDN
VS PDN \pm CT VD.-

COMPLICACIONES	pCFIV \pm PDN n = 17	PDN \pm CT VD n = 17
Infecciones: pacientes	4	7
episodios	5	13
Náusea y vómito	6*	0*
Amenorrea secundaria	3	1
Leucopenia	2/11	2/17
Miopatía esteroides	0	1
Pancitopenia	0	1
Cistitis hemorrágica	0	0

*Prueba exacta de Fisher : p < 0.007

DISCUSION.-

Las dificultades que existen en la evaluación del tratamiento de la NL han sido revisadas por JE Balow (38). En los estudios a largo plazo es claro que los indicadores a considerar son la supervivencia y la probabilidad de mantener la función renal. En los estudios a corto y mediano plazo la elección resulta mucho más difícil ya que la albuminuria, la eritrocituria y los niveles séricos de C3, C4 y anticuerpos anti-DNA no necesariamente correlacionan con la actividad de la nefritis. La concentración de urea en el suero puede aumentar simplemente por el estado catabólico que condicionan los esteroides y la Cr_2 sólo se modifica en forma tardía una vez que la reserva funcional renal ha disminuido considerablemente. Aún cuando la recíproca de la creatinina ($1/Cr$) puede establecer tendencias lineales que permiten obtener una estimación del tiempo cuando una mayor pérdida en la función renal será crítica (39) su utilidad no ha sido evaluada en estudios prospectivos en pacientes con NL. Por todo esto, los estudios a mediano plazo deberían de incluir la medición de la depuración mediante el empleo de radionúclidos, así como la cuantificación de la reserva funcional renal mediante el empleo de la prueba de la carga aguda de proteínas (40), sin embargo, estas mediciones tienen como inconvenientes su costo y el tiempo que se requiere para su determinación. Dado que para este estudio no contábamos con estas dos pruebas decidimos elegir a la DCr como indicador para definir la respuesta al tratamiento, no sin perder de vista el que puede sobreestimar la depuración de inulina (41) y los problemas que existen en cuanto a su reproducibilidad (42).

Si bien es cierto que el esquema terapéutico para los pacientes que conforman el grupo de estudio aquí presentado fue heterogéneo, la característica común a todos ellos fue el haber recibido pCFIV. Esta heterogeneidad refleja la intención de los médicos de nuestro Departamento de individualizar el tratamiento de los pacientes con NL.

Los resultados aquí presentados confirman al que pCFIV \pm PDN constituye una opción en el tratamiento de la GNLPD ya que al ser comparado vs PDN \pm CT VD resultaron igualmente eficaces y con tendencia a favorecer el desarrollo de un menor número de complicaciones graves directamente atribuibles al tratamiento.

Estos resultados no pueden ser comparados con los informados previamente por MA Austin III et al en 1986 (34) ya que las características de ingreso de los grupos estudiados son distintas (tabla # 8).

TABLA # 8: CARACTERISTICAS DE INGRESO DE LOS GRUPOS INS (EUA) E INNSZ (MEXICO).-

CARACTERISTICA	INS (EUA) (n=20)	INNSZ (MEXICO) (n=17)
GNLPD activa	13/20 (65%)	17/17 (100%)
Cr ₂₄ < 1.4 mg/dl	14/20 (70%)	8/17 (47%)
IA < 9	16/20 (80%)	8/17 (47%)
ICr < 4	12/20 (60%)	6/17 (35%)

Los datos anotados en esta tabla señalan como los pacientes tratados en el INNSZ presentaban a su ingreso una nefritis más grave, por lo que no debe sorprender el que su respuesta al tratamiento no haya sido tan favorable. De hecho se reconoce que esta forma de afectación renal, en la que coexisten cambios acentuados de actividad y cronicidad es la más difícil de manejar (43) y la que se asocia a un peor pronóstico (29).

Es decir, los casos que conforman el grupo INNSZ ameritaban un tratamiento inicial intensivo y por ello, en la mayor parte de las ocasiones, los médicos responsables de su manejo decidieron administrar en forma concomitante PDN a dosis altas y pCFIV. Además, esta decisión estaba apoyada en estudios previos los cuales han sugerido que se requieran de 2 a 3 meses para que los pCFIV determinen cambios significativos en relación a las manifestaciones del LEG (43,44). La intención con esta modalidad terapéutica es que una vez ofrecido el tratamiento intensivo la dosis del corticoide se reduzca a aquella que continúe siendo necesaria para controlar las manifestaciones extrarenales siguiendo con pCFIV como tratamiento de mantenimiento. Esta reducción (PDN <15 mg/día) ya se ha alcanzado en 4 de nuestras pacientes y en una se ha logrado la suspensión del corticoide. Los pulsos de metilprednisolona (MPM) o la plasmaféresis podrían substituir a la corticoterapia a dosis altas y de hecho, ya se han publicado los primeros reportes en los que estas formas de tratamiento se combinan con pCFIV (45-47).

Existen otros dos motivos por los que la ausencia de una diferencia estadísticamente significativa entre nuestros grupos de tratamiento no debe llamar la atención. El primero es que el promedio del seguimiento es de 13.5 meses y los trabajos de los INS han requerido de un seguimiento de aproximadamente 10 años para poder establecer diferencias entre las diversas modalidades terapéuticas. El segundo es el número pequeño de pacientes que hasta este momento han recibido pCFIV (38,48).

Llama la atención la observación de cierta tendencia a una respuesta más favorable en el grupo de pCFIV mensual cuando se compara con los pulsos bi o trimestrales. Esto también ha sido sugerido por los estudios de los INS. De hecho, en el esquema original se incluía la aplicación de tres pulsos mensuales al inicio del tratamiento seguidos de pulsos trimestrales durante la etapa de mantenimiento (25). A. Steinberg ha comentado que en los casos graves la aplicación mensual de CFIV probablemente debe prolongarse por un promedio de 6 a 8 meses, aunque reconoce que aún no se ha precisado cuánto tiempo deben aplicarse de esta manera los pulsos (43). El protocolo de estudio de los INS que compara los PMP vs pCFIV mensual debe estar por cumplir 5 años y se espera que pronto aparezcan los primeros resultados (34).

Tampoco se conoce cuál es la dosis óptima de CF que debe recibir un paciente. De hecho, en la mayor parte de las ocasiones, la dosis del CT se fija de acuerdo a sus efectos colaterales y en este sentido, la dosis que aplicamos puede no ser la óptima, pero sí la que tolera el enfermo (49). En el esquema original, en el primer pulso se aplicaban 500 mgs/m^2 ac, en el segundo 750 mgs/m^2 ac y en el tercero

1000 mgs x m²sc. Para el mantenimiento se seleccionaba la dosis más pequeña que lograba inducir una caída en la cuenta leucocitaria hasta 1500 glóbulos blancos/mm³ (25). En el presente estudio, la dosis de CF fue variable (500 - 1000 mgs/m²sc), sin rebasar en ningún caso los 1500 mgs por pulso.

Otro esquema de tratamiento está basado en los incrementos progresivos en la dosis de CFIV con el objeto de condicionar una reducción en la cuenta de glóbulos blancos hasta 2000/mm³. Se inicia con una dosis de 500 mgs/m²sc, la cual puede ser incrementada c/mes en un 25% hasta alcanzar los 1500 mgs de CF/pulso. A partir de entonces, los incrementos son del 10% de la dosis previa. Con este esquema, J McCune et al han logrado excelentes resultados a corto plazo en los pacientes con LEG y manifestaciones neuropsiquiátricas y/o renales (44).

Queda aún por precisarse en estudios prospectivos a largo plazo y con estratificación pronóstica (48) la utilidad de la administración mensual de CFIV, así como la de incrementar progresivamente su dosificación, pero los resultados iniciales son alentadores.

Estudios previos han informado que los pacientes tratados con pCFIV a dosis variables de PDN presentan con baja frecuencia datos de reactivación del LEG (25). En el presente trabajo, sólo una de las 16 pacientes evaluables desarrolló reactivación y esto probablemente ocurrió en relación a exposición a la luz del sol. También se ha hecho mención de que los enfermos que requieren de corticoterapia a una dosis equivalente a PDN >0.5 mgs/kg/día durante tiempo prolongado para controlar las manifestaciones de actividad extrarrenal no deben de ser incluidos en el protocolo de pCFIV trimestral (43). El problema es

que esto no puede ser definido a priori. Sólo una de nuestras enfermas presentó actividad renal y extrarenal persistentes a pesar de PDN ≥ 0.5 mg/kg/día + pCFIV trimestral. La paciente desarrolló insuficiencia renal 6 meses después de ingresar al estudio.

A los criterios de exclusión anotados en el capítulo de Pacientes y Métodos deberían de añadirse no sólo la actividad extrarenal persistente a pesar de tratamiento con corticoides, sino aquellos casos con una función renal muy disminuida, definida ésta a través de una DCr fija en menos de 20 ml/min ya que en ellos, el riesgo de toxicidad por inmunosupresores sobrepasa los beneficios esperables (33, 43). Cuando durante el tratamiento con pCFIV la DCr disminuye a 25 ml x min o la Cr₂ en forma repetida se reporta ≥ 5 mg/dl es conveniente disminuir la dosis del próximo pCFIV (43).

Resulta difícil definir el momento en el que los pCFIV deben ser suspendidos, ya que el deterioro en la función renal manifestado por el incremento en la Cr₂ no significa necesariamente que el problema sea irreversible por lo que el grupo de los INS ha definido a la falla terapéutica como aquella situación en la que se ha desarrollado insuficiencia renal que requiere apoyo permanente con métodos substitutivos (25). Obviamente el tratamiento también debe ser suspendido definitivamente si se observa el desarrollo de una neoplasia maligna o de cistitis hemorrágica y transitoriamente si ocurre un proceso infeccioso grave, o como en el caso de una de nuestras pacientes ocurre embarazo, ya que se conoce que la CF es potencialmente teratogénica (50), por lo que además es necesario que las mujeres que reciben

tratamiento con pCFIV sigue un método anticonceptivo eficaz (vgr.: progestágenos por vía paratenteral).

También resulta difícil precisar el momento adecuado para suspender el tratamiento con pCFIV una vez que ha ocurrido respuesta satisfactoria. Algunos autores recomiendan que pCFIV sea administrada durante 5 años y si el paciente permanece sin datos de actividad los últimos 6 meses del tratamiento éste puede ser suspendido (43). Recientemente, C. Panticelli publicó un reporte breve en el que hace mención de que en su grupo se ha logrado suspender el tratamiento inmunosupresor sin que se hubiese observado recaídas con frecuencia (51).

Idealmente, otro de los criterios de exclusión debe ser el no haber recibido CT durante por lo menos los dos últimos meses previos al inicio de CFIV ya que el efecto de los CT puede persistir por tiempo prolongado y esto podría influir no sólo en la respuesta al tratamiento, sino también en la potenciación de sus efectos tóxicos. 7 de los 17 pacientes aquí informados habían recibido recientemente tratamiento con CT. Es poco probable que éste haya influido positivamente en la evolución de los casos, ya que no se observó diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de los "respondedores" y los "no respondedores" en cuanto al tratamiento CT previo y esto es explicable ya que las dosis de estos medicamentos que venían recibiendo los pacientes eran insuficientes para tratar adecuadamente la NL.

Respecto a su forma de administración, la CF puede ser disuelta en solución glucosada al 5% o salina al 0.9%. Se recomienda que el pulso se administre a lo largo de una hora, aunque al parecer esto puede ser muy variable sin que se modifique su efecto (43). El día de la apli

cación del pulso el paciente debe recibir entre 3 y 4 litros de líquidos $\times m^2$ sc (VO + vía parenteral). Se recomienda que no se le administre una gran cantidad de solución glucosada y que la CF pueda condicionar un síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética y ello aumentaría el riesgo de hiponatremia (52,53). Este efecto colateral ocurre con mayor frecuencia cuando se utilizan dosis muy altas del CF, como por ejemplo las empleadas en el tratamiento del cáncer. Hasta el momento, ninguno de nuestros pacientes ha presentado datos sugerentes de este síndrome.

En el presente estudio sobresalió por su frecuencia como efecto colateral la náusea y el vómito, los cuales generalmente se presentaron sólo varias horas después de haber completado la infusión de CF, pudiendo persistir por 24 horas. Se piensa que estas manifestaciones ocurren por un efecto central del medicamento y han sido observadas con otros agentes alkilantes sin que puedan ser prevenidas por la aplicación de benzodiazepínicos (42). El grupo de Ann Arbor, MI ha logrado prevenir su aparición mediante la administración de 20 mg de dexametasona y 2 a 3 mg de lorazepam I. V. y 30 mg de metoclopramida VO 30' antes de la infusión de CF (44).

En nuestros pacientes, la siguiente complicación en orden de frecuencia fue la alopecia, presentada por 5/16 pacientes (31.2%) y que sólo resultó muy acentuada en una enferma en la que coexistía importante actividad del LEG. Este efecto de CF es reversible (54).

Cuatro de nuestros 17 pacientes (23.5%) desarrollaron en total 5 episodios infecciosos, mientras que en el grupo control, 7/17 (41%) pre

senteron un total de 13 episodios. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa (prueba de Wilcoxon: $p = .32$). Las infecciones no fueron precedidas por una disminución en la cuenta de glóbulos blancos. En ningún caso, los procesos infecciosos causaron la muerte del paciente. La diferencia en el porcentaje de los enfermos que desarrollan infecciones de acuerdo al tipo de tratamiento inmunosupresor que reciben para la NL ya había sido observada por el grupo de los INS. En su experiencia, el 25% de los pacientes que recibieron PDN como monoterapia desarrollaron infecciones, mientras que esto sólo ocurrió en 10% de los que recibieron pCFIV, sin embargo, la diferencia tampoco resultó significativa (34). Este mismo grupo ya había notado una mayor frecuencia de infecciones por virus herpes zoster en los pacientes con LEG tratados con CF en cualquier esquema (34,55). La infección por este virus ocurrió en 3 de nuestras enfermas: en pCFIV (18%) y no se reportó en ninguna de las pacientes del grupo control.

La administración cotidiana de CF VO implica la presencia de una inmunosupresión constante lo que conlleva a un mayor riesgo no sólo de infecciones, sino también de cistitis hemorrágica y cáncer (56). La cistitis hemorrágica ocurre con mucha menor frecuencia en los pacientes tratados con pCFIV que en los que reciben este medicamento por vía oral (34,57). El metabolito de la CF que resulta tóxico para el epitelio vesical es la acroleína (58) y es precisamente a través de la adecuada administración de líquidos que se intenta disminuir su concentración en la vejiga urinaria. El diagnóstico de cistitis hemorrágica obliga a la suspensión definitiva de la CF, no sólo porque puede originar un cuadro grave con el desarrollo de anemia aguda, sino porque es la reconoce

como una lesión que pueda preceder al desarrollo de cáncer (59). Hasta ahora no se ha documentado la presencia de cistitis hemorrágica en ninguno de nuestros pacientes o en el grupo control.

La principal preocupación de los médicos que manejamos citotóxicos es su potencial carcinogénico. A este respecto, la experiencia de los INS resulta particularmente interesante ya que han tenido la oportunidad de seguir a sus pacientes hasta por 15 años, durante los cuales se ha confirmado el desarrollo de neoplasias malignas en 5 casos: tiroides, vejiga urinaria, cérvix, leucemia y policitemia vera. Todos ellos habían recibido AZA 3-4 mg/kg/día o CF VD a la misma dosis. Hasta la fecha, no se han informado casos de cáncer asociados a tratamiento con pCFIV a pesar de que esta modalidad terapéutica se ha venido utilizando desde 1973, sin embargo, se habrá de ampliar el período de observación lo cual deberá hacerse extensivo a nuestro grupo de estudio.

El empleo de CF en otros esquemas tales como aquél en el que se asocia a AZA VD (sede. fármaco a dosis de 1.mg/kg/día) también deberá de ser ponderado contra el riesgo del desarrollo de cáncer, ya que si bien es cierto que los pacientes con M. tratados de esta manera y seguidos en los INS por un promedio de 81 meses no han presentado esta complicación, existe la experiencia en los pacientes con artritis reumatoide tratados con dosis similares y seguidos por un promedio de 11 años del desarrollo de cáncer en un 24% de los casos (59).

En relación al desarrollo de citopenias, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre pCFIV y el grupo control. Sin embargo, cabe resaltar un caso de pancitopenia reversible en una pg

ciente tratada con AZA. Se conoce que el nadir de la cuenta leucocitaria ocurre entre los días 7 a 14 después de pCFIV y que regresa a valores normales hacia el día 21, por lo que ese es el período en el cual el paciente tiene un mayor riesgo de desarrollar infecciones (49). En cambio, CF VO es capaz de inducir leucopenia crónica ya que al parecer existe un efecto acumulativo del medicamento por lo que este riesgo está presente por tiempo más prolongado (60).

La amenorrea secundaria permanente se presentó en 3 pacientes tratadas con pCFIV y en una de las enfermas que recibieron CT VO. Aún cuando esta complicación se ha desarrollado en asociación a varios esquemas de inmunosupresión, el medicamento al que se ha asociado en un mayor número de casos es CF VO (34). No es posible en todos los casos establecer una relación de causalidad ya que se conoce que el propio LEG activo y que la uremia pueden favorecer su aparición. Esta complicación es más frecuente en las mujeres mayores de 30 años y sólo en algunas ocasiones (como en uno de nuestros casos) es reversible (60).

Aún no se ha precisado el mecanismo de acción de los pCFIV en el tratamiento de la GNLPD. Se conoce que su aplicación en un esquema discontinuo, no sólo es efectiva, sino que se asocia a una exposición menos prolongada por parte de los diferentes tejidos a sus efectos tóxicos (43). La CF favorece la formación de uniones covalentes con substancias celulares nucleofílicas. Actúa en la fase S del ciclo celular causando un trastorno en la síntesis del ADN por lo que afec-

te principalmente a las células que están proliferando rápidamente. En términos generales, se puede decir que las células B son más sensibles que las células T al efecto de este medicamento. La dosificación utilizada en el tratamiento de la NL afecta a las células T, tanto a las CD4⁺ como a las CD8⁺, sin embargo, éstas últimas recuperan su número en sangre periférica aproximadamente un mes después de la aplicación del pulso, en cambio, el número de CD4⁺ disminuye sobre todo cuando la dosis de CFIV se va incrementando progresivamente lo cual puede determinar que su recuperación no ocurre sino hasta varios meses después del último pulso (61).

Todos estos efectos podrían favorecer la disminución en la formación de los complejos inmunes que se han implicado como responsables del daño inmunológico en la NL (62).

Aún cuando el papel de los linfocitos T en el desarrollo del daño glomerular no ha sido precisado, éstos podrían participar mediante la producción de linfocinas en la proliferación endo y extracápsular (63). La modificación en el número y/o función de éstas células podría explicar algunos de los efectos benéficos de la ciclofosfamida.

CONCLUSIONES.-

1.- Los pulsos intravenosos de ciclofosfamida ± PDM son tan efectivos como los citotóxicos orales + PDM en el tratamiento de la GNLPD.

2.- Aún cuando nuestro análisis no demostró diferencias significativas en cuanto a la respuesta de los grupos arriba anotados,

el grupo de enfermos tratados con pCFIV mostró una tendencia a desarrollar un menor número de episodios infecciosos.

3.- El presente estudio apoya la noción de que los pCFIV administrados mensualmente podrían tener mayor eficacia que el esquema de aplicación trimestral.

ADDENDUM:

Mientras se iniciaba la impresión de este trabajo, los Drs. RB. Gibbons y E. Westerman publicaron el reporte de un caso de una mujer de 67 años de edad que como tratamiento para la nefritis lúpica recibió pCFIV en pulsos trimestrales con una dosis total de 4 gramos y que un año después de haber iniciado el tratamiento desarrolló una leucemia aguda no linfocítica. Aún cuando la aparición de este proceso maligno pudo haber sido coincidental y no directamente relacionado a la administración del citotóxico, su consignación es pertinente (64).

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

1. Alarcón-Segovia, D: Systemic Lupus Erythematosus. Pathology and pathogenesis. En: Schumacher, HR: Primer on the Rheumatic Diseases. 9th edition. Arthritis Foundation. Atlanta GA. 1988. págs 96 - 100.
2. Marsh J, Miippel, JH., Below, JE & Decker, JL: Mortality in lupus nephritis. Arthritis Rheum, 22:764-769, 1979.
3. Roemer, S., Ginzler, EM., Diamond, HS et al: A multicenter study of outcome in SLE. Arthritis Rheum, 25:612-617, 1982.
4. Weisleder, R., Galarza, DA., Garza, MA: Lupus nephritis: classification, clinical features and treatment. Rev Invest Clin (Méx), 39: 263-276, 1987.
5. Kellum, RE & Heerich, JR: Mechlorethamine therapy for systemic lupus nephropathy. Arch Dermatol, 87:289-298, 1963.
6. Shelp, W., Bloodworth, JM & Risselbach, RE: Effect of azathioprine on renal histology and function in lupus nephritis. Arch Intern Med, 128:568-573, 1971.
7. Steinberg, JA., Maitreider, MB., Staples, PJ. et al: Cyclophosphamide in lupus nephritis: a controlled trial. Ann Intern Med, 75:165-171, 1971.
8. Szejnbok, M., Stewart, A., Diamond, H. & Kaplan, D.: Azathioprine in the treatment of SLE. A controlled study. Arthritis Rheum, 14: 639-645, 1971.

9. Donadio, JV., Holley, KE., Wagoner, DR., et al: Treatment of lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and azathioprine. *Ann Intern Med*, 77:829-835, 1972.
10. Cade, R., Spooner, G., Schlein, E. et al: Comparison of azathioprine, prednisone and heparin alone or combined in treating lupus nephritis. *Nephron*, 10:37-56, 1973.
11. Dillard, MG., Dujovne, I., Pollak, VE. & Pireni, CL: The effect of treatment with prednisone and nitrogen mustard on the renal lesions and life span of patients with lupus glomerulonephritis. *Nephron*, 10:273-91, 1973.
12. Donadio, JV., Holley, KE., Wagoner, RD. et al: Further observations on the treatment of lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and azathioprine. *Arthritis Rheum*, 17:573-582, 1974.
13. Decker, JL., Klippel, JH., Plotz, PH. & Steinberg, AD.: Cyclophosphamide or azathioprine in lupus glomerulonephritis. A controlled trial: results at 28 months. *Ann Intern Med*, 83:606-615, 1975.
14. Donadio, JV, Holley, KE., Ferguson, RM. & Ilstrup, DM: Progressive lupus glomerulonephritis. Treatment with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide. *Mayo Clin Proc*, 51: 484-494, 1976.
15. Hahn, BH., Owen, S., Kantor, & Osterland, M.: Azathioprine plus prednisone compared with prednisone alone in the treatment of SLE. *Ann Intern Med*, 83:597-605, 1975.
16. Ginzler, E., Diamond, H., Guttasauris, M. & Kaplan, D: Prednisone and azathioprine compared to prednisone plus low-dose azathioprine and cyclophosphamide in the treatment of diffuse lupus nephritis. *Arthritis Rheum*, 19:693-699, 1976.

17. Rooney, P.J., Decker, J.L. & Steinberg, AD.: Controlled trial of cyclophosphamide and azathioprine in lupus glomerulonephritis: status report at 4 years of follow-up (abstr). *Arthritis Rheum*, 19:819, 1976.
18. Wagner, L.: Immunosuppressive agents in lupus nephritis: a critical analysis. *Medicine (Baltimore)*, 55:239-250, 1976.
19. Donadio, J.V.: Treatment of lupus nephritis. *Nephron*, 19:186-89, 1977.
20. Barnett, E.V., Dornfeld, L., Lee DBN. & Lieblich, MR.: Longterm survival of lupus nephritis patients treated with azathioprine and prednisone. *J Rheumatol*, 5:275-287, 1978.
21. Donadio, J.V., Holley, KE., Ferguson, RH & Ilstrup, DM.: Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide. *N Engl J Med*, 299:1151-1155, 1978.
22. Klippel, JH: Studies in the treatment of lupus nephritis. In Decker, J.L (moderator): S&E: Evolving concepts. *Ann Intern Med*, 91:599-602, 1979.
23. Kaplan, D.: Regimens for treatment of lupus nephritis (letter). *Ann Intern Med*, 92:437-438, 1980.
24. Coggins, CH: Overview of treatment of lupus nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 2(Suppl 1):197-200, 1982.
25. Dinant, HJ, Decker, J.L., Klippel, JH. et al: Alternative modes of cyclophosphamide and azathioprine therapy in lupus nephritis. *Ann Intern Med*, 96:728-736, 1982.
26. Donadio, J.V., Holley, KE. & Ilstrup, DM.: Cytotoxic drug treatment of lupus nephritis. *Am J Kidney Dis*, 2(Suppl 1): 178-181, 1982.

27. Wasner, CK. & Fries, JF.: Treatment decisions in SLE. *Arthritis Rheum*, 23:283-286, 1980.
28. Steinberg, AD.: Cyclophosphamide. Should it be used daily, monthly or never? (Editorial). *N Engl J Med*, 310: 458-9, 1984.
29. Austin III, HA., Muenz, LR., Joyce, KM. et al: Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. *Am J Med*, 75:382-391, 1983.
30. Carotte, S., Klippel, JH., Decker, JL. et al: Controlled studies of oral immunosuppressive drugs in lupus nephritis. A long-term follow-up. *Ann Intern Med*, 99:1-8, 1983.
31. Balow, JE., Austin III, HA., Muenz, LR et al: Effect of treatment on the evolution of renal abnormalities in lupus nephritis. *N Engl J Med*, 311:491-5, 1984.
32. Donadio, JV: Cytotoxic drug treatment of lupus nephritis (editorial). *N Engl J Med*, 311:528-529, 1984.
33. Felson, DT., Anderson, JA.: Evidence for the superiority of immunosuppressive drugs and prednisone over prednisone alone in lupus nephritis. *N Engl J Med*, 311:1528-1533, 1984.
34. Austin III, HA., Klippel, JH., Balow JE. et al: Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med*, 314:614-619, 1986.
35. Tan, EM., Cohen, AS., Fries, JF. et al: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus (SLE). *Arthritis Rheum*, 25:1271-1277, 1982.
36. Churg, J. & Sobin, LH.: Lupus Nephritis. In *Renal Disease: classification and atlas of glomerular disease*. Tokyo, Igaku-Shoin, 1982. págs. 127 - 131.

37. Austin III, HA., Muenz, LR., Joyce, KM. et al: Diffuse proliferative lupus nephritis: identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney Int*, 25:689-695, 1984.
38. Balow, JC.: Therapeutic trials in lupus nephritis. Problems related to renal histology, monitoring of therapy and measures of outcome. *Nephron*, 27:171-176, 1981.
39. Knapp, MS: Monitoring change in renal function. *Immunology Today*, 6:174-177, 1985.
40. Arroyo, L., Romero, E., Bochicchio, T. et al: La reserva funcional renal predice la progresión de la nefropatía lúpica. Proc XVI Congreso Mexicano de Reumatología. Puebla, México. 1988.
41. Petri, M., Bockensted, L., Colman, J. et al: Serial assessment of glomerular filtration rate in lupus nephropathy. *Arthritis Rheum*, 30: 570, 1987.
42. Dubois, EL. & Wallace, DJ.: Management of discoid and SLE. In *Dubois' Lupus Erythematosus*. 3rd. edition. Lea & Febiger, Philadelphia. 1987 págs. 501-564.
43. Steinberg, AD.: The treatment of lupus nephritis. *Kidney Int*, 30:769-787, 1986.
44. McCune, J., Golbus, J., Zeldes, W. et al: Clinical and immunologic effects of monthly administration of intravenous cyclophosphamide in severe SLE. *N Engl J Med*, 318:1423-1431, 1988.
45. Ivanova, MM.: Recent studies in the treatment of lupus nephritis. Proc Xith European Congress of Rheumatology, Athens, Grece, p.330, 1987.

46. Barr, WG., Hubbell, EA., Robson, JA.: Plasmapheresis and pulse cyclophosphamide in SLE. *Ann Intern Med*, 108:152-153, 1988.
47. Huston, DP., Bressler, RB., Suki, WN. et al: A controlled trial of pulse cyclophosphamide and plasmapheresis therapy of lupus nephritis (abstr). *Arthritis Rheum*, (suppl)31:555, 1988.
48. McShane, DJ., Porta, J. & Fries, J. Comparison of therapy in severe SLE employing stratification Techniques. *J Rheumatol*, 5:51-58, 1978.
49. Steinberg, AD.: Principles in the use of immunosuppressive agents. In Schumacher, HR.: *Primer on the Rheumatic Diseases*. 9th edition Arthritis Foundation. Atlanta, GA. 1988. page. 288-294.
50. Palmer, RG., Dore, CJ. & Denman, AM.: Cyclophosphamide induces more chromosome damage than chlorambucil in patients with connective tissue diseases. *Q J Med*, 59:395-400, 1986.
51. Ponticelli, C., Moroni, G. & Banfi, G.: Discontinuation of therapy in diffuse proliferative lupus nephritis. *Am J Med*, 85:275, 1988.
52. DeFranzo, RA., Braine, H., Colvin, M. & Davis, P.: Water intoxication in man after cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med*, 78: 861-869, 1973.
53. Wagner-Wainner, L., Aronson, AJ., Magilavy, DB. et al: Treatment of childhood lupus nephritis with pulse cyclophosphamide (abstr.) *Arthritis Rheum*, 30(suppl.):S'1, 1987.
54. Lieberman, JD & Schatten, S.: SLE: Treatment: Disease-modifying therapies. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 14:223-243, 1988.

55. Moutsopoulos, HM., Gallagher, JD, Decker, JL. & Steinberg, AD. Herpes zoster in patients with SLE. *Arthritis Rheum*, 21:7:798-802, 1978.
56. Plotz, PH., Klippel, JH., Decker, JL. et al: Bladder complications in patients receiving cyclophosphamide for SLE or Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med*, 91:221-223, 1979.
57. Sassons, S., Kovarsky, J.: Monthly intravenous cyclophosphamide for treatment of severe SLE (abstr.). *Arthritis Rheum*, 26:569, 1983.
58. Kovarsky, J.: Clinical pharmacology and toxicology of cyclophosphamide. Emphasis of use in rheumatic diseases. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 12:359-372, 1983.
59. Baker, GL., Muhl, LE., Zee, BC. et al: Malignancy following treatment of rheumatoid arthritis with cyclophosphamide. *Am J Med*, 83: 1-9, 1987.
60. Klippel, JH.: Morbidity and mortality. pp 89-92 In Below, JE., moderator. *Lupus nephritis*. *Ann Intern Med*, 106:79-94, 1987.
61. Fahay, JL.: Immunosuppressive drugs. In Fahay, JL., moderator. *Immune interventions in disease*. *Ann Intern Med*, 106:257-274, 1987.
62. Below, JE. & Austin III, HA.: Renal disease in SLE. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, 14:117-133, 1988.
63. Tsokos, GC.: Immunologic aspects in humans, pp 82-84. In: Below, JE. moderator. *Lupus Nephritis*. *Ann Intern Med*, 106:79-94, 1987.
64. Gibbons, RD. & Westerman, E.: Acute nonlymphocytic leukemia following short-term, intermittent, intravenous cyclophosphamide treatment of lupus nephritis. *Arthritis Rheum*, 31:1552-1554, 1988.