

11230



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

3
2-ey

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

EXPERIENCIA EN EL MANEJO DE GLOMERULONEFRITIS
PROLIFERATIVA DIFUSA SEVERA POR LUPUS ERITEMATOSO
SISTEMICO CON PULSOS DE METILPREDNISOLONA Y/O
CICLOFOSFAMIDA

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN NEFROLOGIA
P R E S E N T A:

DRA. LAURA BEATRIZ ESTRELLA SANCHEZ



IMSS
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

ASESOR DE TESIS:
DR. ALFONSO L. GONZALEZ S.

MEXICO, D. F.

1995



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 está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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



hospital de especialidades

M.A. Schettino
DIVISION DE EDUCACION MEDICA Y INVESTIGACION MEDICA
DRA. MARIA A. SCHEITINO M. JEFE DE DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN NEFROLOGIA.

No. 940582

I N D I C E

INTRODUCCION	1
OBJETIVO GENERAL	6
OBJETIVOS PARTICULARES	7
MATERIAL Y METODOS	8
RESULTADOS	10
TABLAS	13
GRAFICAS	19
DISCUSION	22
CONCLUSIONES	28
BIBLIOGRAFIA	29

I N T R O D U C C I O N

EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES) SE DESCRIBIÓ POR PRIMERA VEZ A MEDIADOS DE 1800 (1) Y SE PUEDE DEFINIR COMO UNA PATOLOGÍA MULTISISTÉMICA MEDIADA POR AUTOANTICUERPOS Y COMPLEJOS INMUNES (2).

EN 1971 LA ASOCIACIÓN AMERICANA DE REUMATOLOGÍA (ARA) ESTABLECE CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LES, LOS CUÁLES SE REVISARON EN 1982 DESCRIBIÉNDOSE 11 MANIFESTACIONES:

- 1.- RASH MALAR.
- 2.- RASH DISCOIDE.
- 3.- FOTOSENSIBILIDAD.
- 4.- ÚLCERAS ORALES.
- 5.- ARTRITIS.
- 6.- SEROSITIS.
- 7.- TRANSTORNOS RENALES.
- 8.- TRANSTORNOS HEMATOLÓGICOS.
- 9.- TRANSTORNOS NEUROLÓGICOS.
- 10.- TRANSTORNOS INMUNOLÓGICOS.
- 11.- ANTICUERPOS ANTINUCLEARES POSITIVOS (ANA) (3).

ALGUNAS VECES SE PRESENTA INICIALMENTE EL LES CON MANIFESTACIÓN RENAL PRIMARIA Y SOLO DESPUÉS DE VARIOS AÑOS SE ENCUENTRAN OTRAS MANIFESTACIONES (4). EL LES ES FRECUENTE EN MUJERES CON UNA INCIDENCIA DEL 90% POR LO CONSIGUIENTE LA NEFROPATÍA LÚPICA (NL) ES MAS FRECUENTE EN MUJERES; LA INCIDENCIA ENCONTRADA EN LOS DIVERSOS TRABAJOS DE LA NL VARÍA ENTRE EL 35 Y EL 90% (4-6).

LA NEFROPATÍA LÚPICA FUÉ RECONOCIDA COMO UN COMPONENTE DEL LES POR SIR WILLIAM OSLER, PERO NO FUÉ SINO HASTA 1922-DESCRITA POR KEITH Y ROWTREE Y POSTERIORMENTE DETALLADA POR BAEH EN 1931 (1,5,6). DESDE LA DÉCADA DE LOS SESENTAS SE HAN PROPUESTO DIFERENTES CLASIFICACIONES DE LA NL, SIENDO LA PRIMERA CLASIFICACIÓN LA DE MUERCKE Y COLABORADORES (8) Y DE ÉSTA HAN SURGIDO MODIFICACIONES. EL ESQUEMA PROPUESTO POR BALDWIN Y COLABORADORES (9) FUÉ REVISADA POR LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS) EN 1975 CON LA FINALIDAD DE NORMAR UN CRITERIO UNIFORME, CLASIFICÁNDOSE EN LA FORMASIGUIENTE: CLASE I NORMAL, CLASE II MESANGIAL, CLASE III PROLIFERATIVA FOCAL, CLASE IV PROLIFERATIVA DIFUSA, CLASE V MEMBRANOSA, CLASE VI ESCLERIZANTE AVANZADA (4,5).

LA LESIÓN CLASE IV (PROLIFERATIVA DIFUSA) GENERALMENTE SE PRESENTA CON MANIFESTACIONES CLÍNICAS SEVERAS, PUDIÉNDOSE CONSIDERAR DE MAL PRONÓSTICO, YA QUE UN ALTO PORCENTAJE LLEGA A INSUFICIENCIA RENAL (5,9). EL TRATAMIENTO HA SIDO MUY VARIADO, LOS CUÁLES INCLUYEN CORTICOSTEROIDES UTILIZÁNDOSE EN DIFERENTES FORMAS Y DURACIÓN, AZATIOPRINA Y ANÁLOGOS, AGENTES ALQUILANTES COMO CICLOFOSFAMIDA, CLORAMBUCIL Y MOSTAZA NITROGENADA Y/O PLASMAFÉRESIS (10).

LA INTRODUCCIÓN DE LOS GLUCOCORTICOIDES EN LA DÉCADA DE LOS CINCUENTAS TUVÓ UN GRAN IMPACTO EN EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON NL, AUNQUE LA SOBREVIDA ERA MUY POBRE COMO LO DEMUESTRA UNO DE LOS PRIMEROS TRABAJOS REALIZADOS POR BELL (11), SIN EMBARGO DURANTE LA DÉCADA DE 1960-1970 LA SO

BREVIDA MEJORÓ A CINCO AÑOS (AUMENTANDO UN 25 A UN 40%) DEBIDO A LOS DIFERENTES ESQUEMAS DE MANEJO CON CORTICOESTEROIDES COMO SE REFIEREN EN LOS TRABAJOS DE POLLAK Y COLABORADORES (7) EN 1964, BALDWIN Y COLABORADORES (9) EN 1970, --- DILLARD Y COLABORADORES (12) EN 1973, CADE Y COLABORADORES (13) EN 1973, LOS CUÁLES UTILIZARON GRANDES DOSIS DE PREDNISONA (PDN) AUNQUE DESAFORTUNADAMENTE A MENUDO TENÍAN EFECTOS COLATERALES SEVEROS E INFLUÍAN SOBRE EL EFECTO BENEFICIOSO DEL TRATAMIENTO.

EN 1976 CATHCART Y COLABORADORES (14) SON LOS PRIMEROS EN UTILIZAR ALTAS DOSIS DE METILPREDNISOLONA (MPD) TRATANDO DE DISMINUIR LOS EFECTOS COLATERALES, OBTENIENDO UNA SOBREVIDA MAYOR LA CUÁL AUMENTÓ UN 75-85%; POSTERIORMENTE SE REALIZARON OTROS TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN NO CONTROLADOS Y RETROSPECTIVOS COMO LOS DE NEBOU Y COLABORADORES (15) EN -- 1977, PONTICELLI Y COLABORADORES (16) EN 1977, KIMBERLY Y COLABORADORES (17) EN 1981 EN DONDE CONFIRMAN BUENOS RESULTADOS, SIENDO EFECTIVO CUANDO EXISTE UN RÁPIDO DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL ADEMÁS DE ENCONTRARSE CON UN ÍNDICE DE MUCHA ACTIVIDAD HISTOLÓGICA Y CON UNA DISMINUCIÓN DE LOS EFECTOS COLATERALES.

AUSTIN Y COLABORADORES (18) EN 1984 DESCRIBEN LOS ÍNDICES DE CRONICIDAD Y ACTIVIDAD QUE SE ENCUENTRAN EN LA LESIÓN HISTOLÓGICA DEMOSTRANDO A SU VEZ DE QUE CUANDO EXISTE UN ALTO ÍNDICE DE CRONICIDAD EN LA BIOPSIA RENAL HAY UNA MAYOR INCIDENCIA DE LLEGAR A INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA. DU-

RANTE LOS SIGUIENTES AÑOS HAN HABIDO MUCHOS TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN TRATANDO DE TENER UN REFINAMIENTO EN EL TRATAMIENTO PARA EVITAR LOS EFECTOS COLATERALES ASÍ COMO LAS RECAÍDAS, LLEGÁNDOSE A LA CONCLUSIÓN DE MANEJAR PDN DIARIA A DOSIS BAJA COMBINÁNDOSE CON PULSOS DE MPD TENIENDO UN MEJOR PRONÓSTICO DE SOBREVIDA, AÚN CUANDO DEPENDERÁ DE LOS ÍNDICES DE CRONICIDAD EXISTENTES EN LA LESIÓN HISTOLÓGICA (19 - 21).

NO OBSTANTE EL TRATAMIENTO CON LOS CORTICOESTEROIDES NO HA MOSTRADO SER MUY EFICAZ EN LAS FORMAS SEVERAS DE NL, MOTIVO POR EL CUAL EN LAS ÚLTIMAS DÉCADAS SE HAN EXPERIMENTADO CON OTROS MEDICAMENTOS COMO LOS CITOTÓXICOS. LAS DROGAS CITOTÓXICAS MAS UTILIZADAS SON LA CICLOFOSFAMIDA Y AZATIOPRINA.

LOS PRIMEROS TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN CON CICLOFOSFAMIDA (CFA) FUERON REALIZADOS POR STEINBERG Y COLABORADORES (22) POR VÍA ORAL, DEMOSTRANDO EFICACIA Y ESTABILIZANDO LA FUNCIÓN RENAL. DONADIO Y COLABORADORES (23) EN 1978, REALIZARON EL SEGUIMIENTO A 6 MESES UTILIZANDO CFA ORAL, ENCONTRANDO QUE SE ASOCIABA CON UN ALTA PROBABILIDAD DE ESTABILIZAR LA FUNCIÓN RENAL, A SU VEZ EN EL MISMO ESTUDIO LA COMPARARON CON PDN OBTENIENDO UNA SUPERIORIDAD EN CUANTO A LA EFICACIA, SIN EMBARGO EXISTÍA ESCEPTISISMO YA QUE NO HUBO SIGNIFICANCIA ESTADÍSTICA.

AÑOS MAS TARDE SE INICIA EL USO DE CFA INTRAVENOSA EN FORMA INTERMITENTE (BOLOS), SIENDO INTRODUCIDA ÉSTA POR LOS

INVESTIGADORES DEL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD (NIH) EN LOS AÑOS OCHENTAS, QUIÉNES DEMOSTRARON UNA MARCADA SUPERIORIDAD SOBRE LA EFICACIA DE LOS ESTEROIDES SOLOS Y CON DISMINUCIÓN DE LOS EFECTOS COLATERALES (24-26). LEHMAN Y COLABORADORES (27) EN 1989 EN SU ESTUDIO CON NIÑOS REPORTA EL USO COMBINADO DE PDN ORAL A DOSIS BAJA Y BOLOS DE CFA CON UN MENOR NÚMERO DE RECAÍDAS.

ESTA MULTIPLICIDAD DE PROTOCOLOS TERAPEÚTICOS CON RESULTADOS VARIABLES, A VECES DISCORDANTES, SON REFLEJO DE UNA ENFERMEDAD CAMBIANTE Y QUE NO PERMITE AGRUPAR DURANTE LARGOS PERÍODOS DE OBSERVACIÓN PARA PODER REALIZAR ESTUDIOS CONTROLADOS, POR LO QUE ES DIFÍCIL VALORAR LA UTILIDAD DE LAS DIFERENTES DROGAS.

NOSOTROS REALIZAMOS UNA REVISIÓN ACERCA DEL PRONÓSTICO A CORTO, MEDIANO Y LARGO PLAZO DE LA GLOMERULONEFRITIS PROLIFERATIVA DIFUSA SEVERA UTILIZANDO UNA TERAPIA COMBINADA DE PDN ORAL DIARIA A DOSIS BAJA Y PULSOS DE-MPD Y/O CFA.

O B J E T I V O G E N E R A L

DETERMINAR EL PRONÓSTICO A CORTO, MEDIANO Y LARGO PLAZO DE PACIENTES CON NEFROPATÍA LÚPICA CLASE IV (PROLIFERATIVA DIFUSA) SEVERA CON PULSOS DE METILPREDNISOLONA Y/O CICLO FOSFAMIDA.

OBJETIVOS PARTICULARES

- 1.- EVALUAR LA RECUPERACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL CON EL USO DE PULSOS DE METILPREDNISOLONA Y/O CICLOFOSFAMIDA.
- 2.- CORRELACIONAR ACTIVIDAD CLÍNICA CON ACTIVIDAD HISTOLÓGICA INICIAL.
- 3.- IDENTIFICAR COMPLICACIONES TEMPRANAS Y TARDÍAS DE LOS PULSOS DE METILPREDNISOLONA Y/O CICLOFOSFAMIDA.

M A T E R I A L Y M E T O D O S

SE REALIZÓ UNA REVISIÓN DE 113 BIOPSIAS DE NEFROPATÍA-LÚPICA CLASE IV DESDE ENERO DE 1989 A DICIEMBRE DE 1993 EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN "LA RAZA", DE LOS CUÁLES SOLO 24 PACIENTES PERTENECÍAN AL DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA, DE ÉSTOS SE INCLUYERON 11 QUE REUNIERON LOS SIGUIENTES CRITERIOS DE INCLUSIÓN: AMBOS SEXOS, MAYOR DE 16 AÑOS DE EDAD, CON MAS DE 6 MESES DE TRATAMIENTO, CON UNA DISMINUCIÓN DEL 50% DE LA DEPURACIÓN DE CREATININA (NORMAL 120 -- ML/MIN) O CON MAS DE 1.5 MG/DL DE CREATININA SÉRICA Y CON UN ÍNDICE DE ACTIVIDAD HISTOLÓGICA MAYOR DE 5 (9). LOS RESTANTES SE EXCLUYERON, 4 DEBIDO A QUE SE ENCONTRABAN EN FASE TERMINAL ANTES DE LOS 6 MESES, 3 CON ACTIVIDAD HISTOLÓGICA MENOR DE 5, POR ABANDONO DE TRATAMIENTO 3, DEFUNCIÓN 2 (TAMPONADE CARDÍACO 1 Y LA OTRA POR PERFORACIÓN INTESTINAL ASOCIADA A CITOMEGALOVIRUS) Y 1 POR NO COMPLETAR LOS 6 MESES DE TRATAMIENTO.

A TODOS SE LES REALIZÓ EXÁMENES DE LABORATORIO: HEMOGLOBINA, HEMATÓCRITO, LEUCOCITOS, PLAQUETAS, UREA, CREATININA, GLUCOSA, PROTEÍNAS TOTALES, ALBÚMINA SÉRICA, GENERAL DE ORINA, DEPURACIÓN DE CREATININA Y PROTEINURIA EN ORINA DE 24 HORAS LOS CUÁLES AL INICIO FUERON CADA SEMANA, POSTERIORMENTE CADA 2 SEMANAS Y SE CONTINUO EN FORMA MENSUAL. TAMBIÉN SE LES EFECTUÓ DETERMINACIÓN DE COMPLEMENTO, ANA Y ANTI-DNA AL INICIO Y LUEGO CADA TERCER MES. SE REALIZÓ BIOPSIA

RENAL PERCUTÁNEA AL INICIO DEL TRATAMIENTO, NO HUBO BIOPSIA ITERATIVA.

EL TRATAMIENTO SE INICIÓ CON PDN ORAL A UNA DOSIS DE 1 MG/KG/DÍA, POSTERIOR AL RESULTADO DE LA BIOPSIA RENAL SE LES DIÓ MANEJO CON PULSOS DE MPD A 1 GR. PROMEDIO POR DÍA, 3 PULSOS CONSECUTIVOS SE ESPERÓ DE 7 A 10 DÍAS Y DE NO HABER RESPUESTA SE INICIÓ CON PULSOS DE CFA A UNA DOSIS DE 30 A 40 MGS/KG/DIVIDIDO EN TRES DOSIS. POSTERIORMENTE AL SER EGRESADOS LOS PACIENTES RECIBIERON TRATAMIENTO CON PDN VÍA ORAL REDUCIENDO A LAS OCHO SEMANAS, MENSUALMENTE RECIBIERON MPD O CFA EN UNA SOLA DOSIS, 1 GR. DE MPD Y/O CFA A UNA DOSIS DE 10-15 MGS/KG/DÍA DEPENDIENDO DEL CASO, DILUIDOS EN SOLUCIÓN SALINA (250 ML) EN INFUSIÓN POR UN PERÍODO DE 2 HORAS, AL COMPLETAR 6 MESES, RECIBIERON 3 BOLOS CADA 2 MESES Y 2 CADA 3 MESES HASTA COMPLETAR 1 AÑO. A UNA PACIENTE SE LE MANEJO CON CFA EN BOLOS Y PDN ORAL DEBIDO A QUE HABÍA PRESENTADO ESTADOS HIPEROSMOLARES (CON DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS).

SE LES REALIZÓ CORTES ESTADÍSTICOS A TODAS LAS PACIENTES AL INICIO DEL TRATAMIENTO, AL MES Y DESPUÉS CADA 6 MESES HASTA COMPLETAR 48 MESES. EL MÉTODO ESTADÍSTICO EMPLEADO ES LA T-STUDENTS PARA MUESTRAS NOMINALES.

RESULTADOS

SE ESTUDIARON 11 PACIENTES CON NEFROPATÍA LÚPICA CLASE IV, DE LOS CUALES TODOS FUERON DEL SEXO FEMENINO CON EDADES ENTRE 21 A 45 AÑOS SIENDO LA \bar{x} DE 31.9 AÑOS. EL TIEMPO DEL DIAGNÓSTICO A SU INGRESO FUÉ ENTRE 2 A 12 MESES CON UNA \bar{x} DE 4.3 MESES; EL SEGUIMIENTO DEL ESTUDIO FUÉ DE 17-58 MESES CON UNA \bar{x} DE 32 MESES.

TODOS LOS PACIENTES PRESENTARON A SU INGRESO HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA, EDEMA, HEMATURIA MICROSCÓPICA, INSUFICIENCIA RENAL (TABLA I), TUVIERON AUMENTO DE ANTICUERPOS ANTINUCLEARES (ANA) POSITIVOS DE 1024 EN 10 DE LOS 11, CON CONSUMO DE COMPLEMENTO EN 7 DE ELLOS, SIN HEMÓLISIS EN 7 Y LOS RESTANTES CON MENOS DEL 50%. EN CUANTO A LAS INMUNOGLOBULINAS NO MOSTRARON NINGÚN PATRÓN DEFINIDO (TABLA II).

SU ESTANCIA HOSPITALARIA INICIAL FUÉ DE 12 A 54 DÍAS CON UNA \bar{x} DE 31.9 DÍAS, 5 DE ELLOS REQUIRIERON DE APOYO DIALÍTICO, EL CUAL SE ESTABLECIÓ MEDIANTE HEMODIÁLISIS CONVENCIONAL CON FILTROS DE CUPROFÁN, CON SESIONES QUE VARIARON DE 1 A 15 SIENDO LA \bar{x} DE 6.6 SESIONES, TODOS ELLOS TUVIERON ACCESO VASCULAR CON CATÉTER SUBCLAVIO TIPO MAHURKAR NINGUNO DE ELLOS TUVÓ COMPLICACIONES DURANTE LAS SESIONES NI EN LA INSTALACIÓN DEL ACCESO VASCULAR.

LA FUNCIÓN RENAL FUÉ VALORADA DE ACUERDO A LA CREATININA SÉRICA Y LA DEPURACIÓN DE CREATININA. LOS NIVELES BASEALES DE CREATININA SÉRICA A SU INGRESO FUERON ENTRE 1.5 A

9.0 MG/DL CON UN VALOR DE \bar{x} 4.5 MG/DL, HACIA EL SEGUNDO MES SE OBSERVARON CAMBIOS SIGNIFICATIVOS CON DISMINUCIÓN DE LA CREATININA SÉRICA ENTRE 0.6 A 2.1 MG/DL CON UNA \bar{x} DE 1.3 MG/DL ($P < 0.002$) ESTABILIZÁNDOSE LA FUNCIÓN RENAL HASTA LOS 30 MESES CON UNA P NO SIGNIFICATIVA (< 0.01) (GRÁFICA I Y TABLA III). LA DEPURACIÓN DE CREATININA INICIAL FUÉ DE 1 A 33 ML/MIN. CON UNA MEJORÍA A PARTIR DEL SEGUNDO MES (\bar{x} DE 47.7 ML/MIN) ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA CON UNA $P < 0.002$ LA CUAL SE MANTUVO HASTA LOS 30 MESES DE SEGUIMIENTO (GRÁFICA II Y TABLA IV).

LA PROTEINURIA BASAL FUÉ ENTRE 0.6 Y 10.7 GR/24 HRS, CON UNA \bar{x} DE 4.1 GR/24 HRS TENIENDO MEJORÍA HASTA EL OCTAVO MES CON UNA \bar{x} DE 1.9 GR/24 HRS ($P < 0.05$) NO SIGNIFICATIVA Y EN SU SEGUIMIENTO PERSISTE LA PROTEINURIA OSCILANTE CON TENDENCIA A LA DISMINUCIÓN CON UNA \bar{x} DE 0.9 GR/24 HRS A LOS 30 MESES CON UNA P NO SIGNIFICATIVA (< 0.02) (GRÁFICA III Y TABLA V).

SIGUIENDO LOS CRITERIOS CUANTIFICABLES DE ÍNDICES DE ACTIVIDAD Y CRONICIDAD HISTOLÓGICOS, LAS BIOPSIAS INICIALES MOSTRARON UNA ACTIVIDAD QUE OSCILÓ ENTRE 5 Y 15 CON UNA \bar{x} DE 9.72, ASÍ MISMO LA CRONICIDAD FUÉ ENTRE 1 A 7 CON \bar{x} DE 2.9, AMBOS PARÁMETROS FUERON CORRELACIONADOS CON CREATININA SÉRICA INICIAL, NO ENCONTRANDO UNA CORRELACIÓN ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA ($r = 0.421$ Y $r = 0.194$ DE ACTIVIDAD Y CRONICIDAD RESPECTIVAMENTE) (TABLA VI).

LOS 10 PACIENTES SOMETIDOS A PULSOS CON MPD TUVIERON -

COMPLICACIONES DURANTE LA APLICACIÓN DE LOS MISMOS, PRESENTANDO TODOS ELLOS LEUCOCITOSIS Y 6 DESCONTROL DE LA HIPERTENSIÓN EN FORMA TRANSITORIA. NUEVE PACIENTES SE LES MANEJÓ CON PULSOS DE CFA SIENDO LOS EFECTOS COLATERALES LA ALOPECIA EN 7 CASOS Y LEUCOPENIA EN 4 CASOS, LOS CUÁLES FUERON REVERSIBLES (TABLA VII). LAS COMPLICACIONES TEMPRANAS MAS FRECUENTES CON EL USO DE AMBOS MEDICAMENTOS FUERON INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS, HERPES ZOSTER Y SANGRADO DE TUBO DIGESTIVO ALTO (TABLA VIII). EN CUANTO A LAS COMPLICACIONES TARDÍAS SOLO TUVIMOS 1 CASO DE CATARATAS LA CUÁL SE CORRIÓ QUIRÚRGICAMENTE. DURANTE EL SEGUIMIENTO 2 PACIENTES SE EMBARAZARON, QUE CONCLUYERON SIN COMPLICACIONES Y CON PRODUCTOS VIVOS.

LOS PACIENTES A SU INGRESO TENÍAN HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA DE LEVE A MODERADO EXCEPTO 1 LA CUÁL FUÉ SEVERO; AL CORTE DE 30 MESES 4 DE ELLOS UTILIZABAN 1 ANTIHIPERTENSIVO, 3 CON 2 ANTIHIPERTENSIVOS, 1 CON 3 Y 3 DE ELLOS YA NO REQUIRIERON NINGÚN MEDICAMENTO ANTIHIPERTENSIVO.

**CUADRO CLINICO AL INGRESO DE LOS PACIENTES CON NEFROPATIA -
LUPICA CLASE IV (TABLA I).**

VARIABLES	NÚMERO DE PACIENTES
HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA	11/11
EDEMA	11/11
HEMATURIA MICROSCÓPICA	11/11
INSUFICIENCIA RENAL	11/11
ALOPECIA	9/11
HEMATURIA MACROSCÓPICA	3/11
FIEBRE	3/11
PETEQUIAS	2/11
ADENOMEGALIAS	1/11
DERRAME PLEURAL	1/11
DERRAME PERICÁRDICO	1/11

CARACTERÍSTICAS INMUNOLÓGICAS PRETRATAMIENTO (TABLA II).

NÚMERO DE PACIENTES	ANA	ANTIDNA	C3	C4	CH100	IgG	IgM	IgA
1	256	4+	35	7	44	2975	372	513
2	1024	4+	39	4	0	1761	228	333
3	1024	4+	30	10	0	2038	448	331
4	1024	4+	17	7	0	2410	349	419
5	1024	4+	37	4	0	1900	201	211
6	1024	4+	49	21	0	649	60	128
7	1024	4+	10	4	0	1186	477	289
8	1024	2+	66	9	50	938	114	355
9	1024	3+	16	7	0	1150	254	370
10	1024	3+	28	6	30	1250	270	420
11	1024	4+	25	6	40	541	92	266

MODIFICACIONES ANALITICAS PRE Y POSTRATAMIENTO DE LA CREATININA SERICA (MG/DL) (TABLA III).

NÚMERO DE PACIENTES	BASAL	2 MESES	4 MESES	6 MESES	12 MESES	18 MESES	24 MESES	30 MESES
1	6.4	1.5	1.4	1.3	1.7	1.1	1.4	1.4
2	2.3	1.1	1.1	1.2	1.0	0.7	0.8	0.9
3	2.5	1.3	1.2	1.1	0.7	0.5	0.7	1.0
4	7.7	0.7	0.9	0.8	0.9	0.8	0.9	1.0
5	7.5	1.6	1.1	0.6	1.1	1.0	1.2	1.5
6	9.0	1.4	1.4	1.4	1.5	---	---	---
7	4.8	2.1	2.0	2.1	1.2	1.7	---	---
8	1.8	1.4	1.4	1.1	1.1	0.9	1.5	1.2
9	3.2	1.2	0.9	0.7	1.1	---	---	---
10	1.5	0.6	0.6	0.7	0.8	0.7	---	---
11	2.9	1.7	1.6	1.5	2.0	---	---	---
\bar{x}	4.5	1.3*	1.2°	1.1°	1.2°	0.9°	1.1°	1.2°
SD	±0.4	±0.4	±0.4	±0.4	±0.4	±0.4	±0.3	±0.2

*P<0.002 °P<0.001 °P<0.01

MODIFICACIONES ANALITICAS PRE Y POSTRATAMIENTO DE LA DEPURACION DE CREATININA (ML/MIN) (TABLA IV)

NÚMERO DE PACIENTES	BASAL	2 MESES	4 MESES	6 MESES	12 MESES	18 MESES	24 MESES	30 MESES
1	1.2	12.0	16.0	30.0	51.0	87.0	58.0	58.0
2	33.0	68.0	70.0	69.0	94.0	90.0	116.0	95.0
3	20.0	43.0	53.0	46.0	54.0	61.0	65.0	54.0
4	3.8	105.0	71.0	90.0	112.0	120.0	68.0	74.0
5	4.3	33.0	55.0	90.0	51.0	67.0	49.0	46.0
6	3.0	27.3	36.0	51.0	29.0	-----	-----	-----
7	1.0	3.5	12.0	18.0	14.0	26.0	-----	-----
8	39.7	84.0	66.0	62.0	74.0	70.0	70.0	56.0
9	30.0	76.0	97.0	153.0	78.0	-----	-----	-----
10	31.5	45.0	58.0	83.0	92.5	155.0	-----	-----
11	27.0	30.0	33.0	40.0	33.0	-----	-----	-----
\bar{x}	17.7	47.9	51.5	66.5	62.0	84.5	71.0	63.8
SD	± 14.4	± 30.2	± 24.0	± 35.6	± 29.2	± 36.7	± 21.3	± 16.3

* $p < 0.002$

MODIFICACIONES ANALITICAS PRE Y POSTRATAMIENTO DE LA PROTEINURIA (GR/24 HRS) (TABLA V).

NÚMERO DE PACIENTES	BASAL	2 MESES	4 MESES	6 MESES	12 MESES	18 MESES	24 MESES	30 MESES
1	0.6	1.8	2.4	3.2	5.8	3.0	1.9	1.9
2	10.7	6.0	6.3	8.3	5.0	2.2	1.1	2.7
3	4.3	4.2	0.4	2.6	0.7	0.0	0.4	0.0
4	5.5	0.2	0.0	0.9	2.4	0.6	0.7	0.0
5	1.5	0.6	2.0	1.7	3.0	1.6	1.6	0.9
6	0.0	9.7	3.8	2.7	0.0	---	---	---
7	0.4	0.3	0.7	2.5	0.5	4.4	---	---
8	5.0	0.0	0.0	0.9	1.2	0.6	0.5	0.1
9	8.3	4.4	4.1	0.0	1.4	---	---	---
10	4.3	3.5	2.0	8.5	6.0	3.6	---	---
11	4.6	3.0	6.0	0.9	0.0	---	---	---
\bar{x}	4.1	3.1*	2.5*	3.0*	2.4°	2.2°	1.0'	0.9"
SD	±3.4	±3.0	±2.3	±2.8	±2.3	±1.6	±0.6	±1.1

*P<0.10

°P<0.20

'P<0.05

"P<0.02

INDICE DE ACTIVIDAD/CRONICIDAD (TABLA VI)

NÚMERO DE PACIENTES	ACTIVIDAD (MAX. 24)	CRONICIDAD (MAX. 12)
1	12	2
2	8	3
3	6	1
4	13	3
5	9	4
6	11	1
7	15	4
8	6	7
9	5	4
10	12	2
11	10	1
\bar{x}	9.7	2.9

COMPLICACIONES DURANTE EL USO DE LOS PULSOS DE METILPREDNISOLONA Y/O CICLOFOSFAMIDA (TABLA VII).

VARIABLES	METILPREDNISOLONA No. DE PACIENTES	CICLOFOSFAMIDA No. DE PACIENTES
LEUCOCITOSIS	11/11	0/11
LEUCOPENIA	0/11	4/11
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	6/11	0/11
ALOPECIA	0/11	7/11

COMPLICACIONES TEMPRANAS SECUNDARIAS AL USO DE METILPREDNI-
SOLONA Y CICLOFOSFAMIDA (TABLA VIII).

VARIABLES	NÚMERO DE PACIENTES
INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS	5/11
HERPES ZOSTER	3/11
SANGRADO DE TUBO DIGESTIVO ALTO	2/11
TUBERCULOSIS MILIAR	1/11
SANGRADO DE TUBO DIGESTIVO BAJO	1/11
NEUMONÍA	1/11
CONVULSIONES	1/11

LUPUS CLASE IV DE LA OMS PULSOS MP-CFA

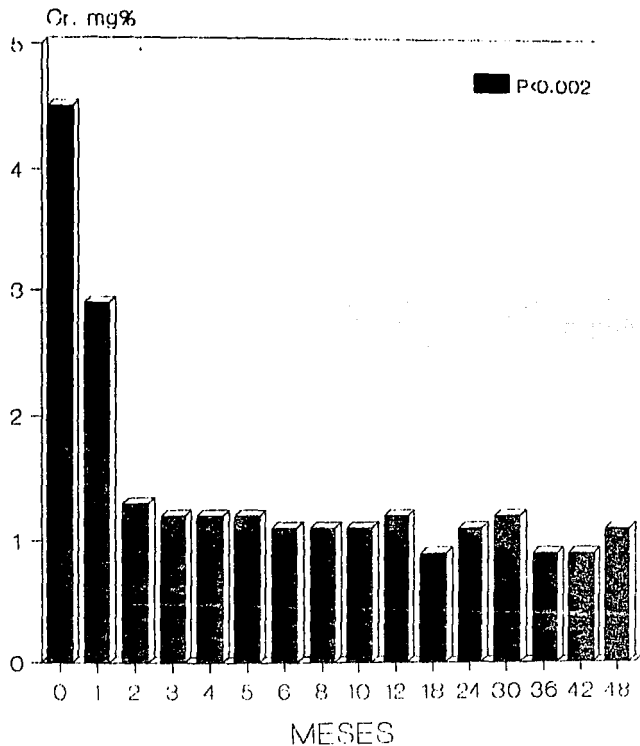


GRAFICO 1

LUPUS CLASE IV DE LA OMS PULSOS MP-CFA

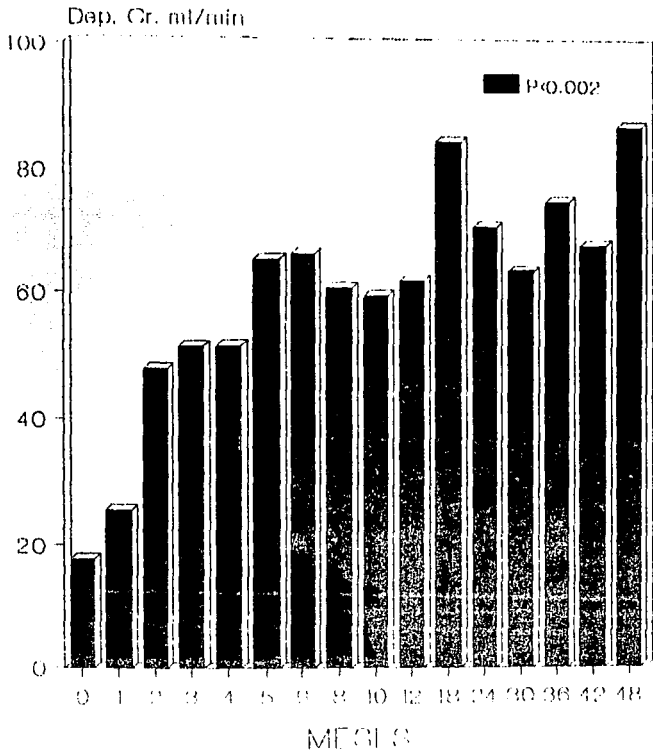


GRAFICO 2

LUPUS CLASE IV DE LA OMS PULSOS MP-CFA

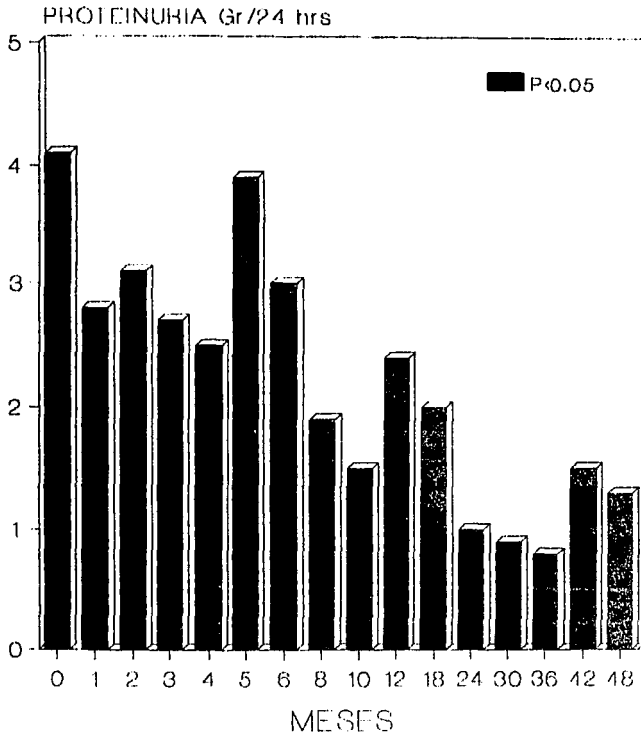


GRAFICO 3

D I S C U S I O N

HASTA HACE DIEZ AÑOS SE CONSIDERABA QUE LA NL CLASE IV (PROLIFERATIVA DIFUSA) EN LA MAYORÍA DE LOS CASOS TENÍA UNDESENLAJE FATAL EN UN PLAZO DE CINCO AÑOS (9).

DEBIDO A LO ANTERIOR SE HAN UTILIZADO DIVERSOS TRATAMIENTOS CON INMUNOSUPRESORES, SIN EMBARGO PESE A ÉSTO LA EVOLUCIÓN ERA HACIA FORMAS ACCELERADAS E INSUFICIENCIA RENAL. ESTE MAL PRONÓSTICO HA JUSTIFICADO EL USO DE TERAPÉUTICAS MAS AGRESIVAS. EL USO CADA VEZ MAS FRECUENTE E INTENSO DE INMUNOSUPRESORES EN ÉSTA FORMA DE NEFROPATÍA HA CAMBIADO EN FORMA IMPORTANTE ÉSTA OSCURA PERSPECTIVA (22,28).

LA PATOGÉNESIS DEL DAÑO GLOMERULAR ES MUY COMPLEJO, ESTA CONDICIONADO POR VARIOS FACTORES, LA FORMACIÓN DE COMPLEJOS INMUNES CIRCULANTES QUE CAUSAN EL DAÑO AGUDO DESENCADENANDO LA REACCIÓN INFLAMATORIA Y LA TROMBOSIS O BIEN LA FORMACIÓN IN SITU DE LOS MISMOS. ENTRE LOS FACTORES QUE CAUSAN LA PROGRESIÓN DEL DAÑO SE ENCUENTRAN LA ELEVACIÓN DE LA PRESIÓN SANGUÍNEA, LA ALTERACIÓN DE LÍPIDOS Y PROSTAGLANDINAS ASÍ COMO LA PROTEINURIA PER SE (10,33).

EL MECANISMO POR EL CUÁL TIENEN EFECTO LOS CORTICOSTEROIDES ES SOBRE LA INMUNIDAD CELULAR (34). LOS ESTUDIOS CLÍNICOS Y EXPERIMENTALES MUESTRAN QUE ALTAS DOSIS DE MPD REDUCEN LA ACUMULACIÓN DE MACRÓFAGOS EN EL GLOMÉRULO, INHIBEN LA VÍA DEL COMPLEMENTO E INTERFIEREN CON LA FUNCIÓN DE LOS LINFOCITOS (11,17). LA CFA SUPRIME LA ACTIVIDAD DE LAS CÉLULAS B Y A DOSIS ALTAS TAMBIÉN ACTÚA DISMINUYENDO LOS LINFO--

CITOS T (35).

KIMBERLY Y COLS. (17) REALIZÓ UN ESTUDIO CON 34 PACIENTES QUE TENÍAN EL DIAGNÓSTICO DE NL, UTILIZANDO PDN ORAL Y PULSOS DE MPD, SOLO RESPONDIENDO EL 48% CON MEJORÍA DE LA CREATININA SÉRICA DE 2.2 ± 0.4 A 1.7 ± 0.6 MG/DL AL CABO DE 6 MESES DE TRATAMIENTO. POR OTRA PARTE DONADIO Y COLS. (23) REPORTA EN SU ESTUDIO CON 24 PACIENTES CON NL CLASE IV, QUE RECIBIERON PDN ORAL Y PULSOS DE CFA TUVIERON BUENOS RESULTADOS DE LA FUNCIÓN RENAL, YA QUE LA DEPURACIÓN DE CREATININA AUMENTÓ UN 50% (DE 57.6 A 84.4 ML/MIN) SIENDO LA SOBREVIDA DE LA FUNCIÓN RENAL A LOS 5 AÑOS DEL 57%. PONTICELLI Y COLS. (11) EN 43 PACIENTES CON NL CLASE IV, LOS MANEJÓ CON PDN ORAL Y CFA EN BOLOS DE NO RESPONDER LES AGREGÓ UN CITOTÓXICO, AL CORTE DE 5 AÑOS LA CREATININA SÉRICA MEJORÓ DE 1.4 ± 1.5 A 1.2 ± 0.6 MG/100 ML, CON UNA SOBREVIDA DEL 95%.

EN NUESTRO ESTUDIO ANALIZAMOS EN FORMA RETROSPECTIVA EL PRONÓSTICO DE LA FUNCIÓN RENAL, UTILIZANDO UNA TERAPÉUTICA CON PDN ORAL COMBINADA CON PULSOS DE MPD Y/O CFA EN PACIENTES CON NL CLASE IV CON LESIÓN SEVERA, DIFERENCIÁNDOSE CON LOS TRABAJOS ANTES MENCIONADOS EN DONDE MEZCLAN TODA CLASE DE NL Y NO REFIEREN EL GRADO DE LESIÓN HISTOLÓGICA. NOSOTROS OBTUVIMOS UNA MEJORÍA DE LA CREATININA SÉRICA A PARTIR DEL SEGUNDO MES QUE AL COMPARAR CON EL TRABAJO DE KIMBERLY Y COLS. (17) FUERON MEJORES YA QUE AL AGREGAR CFA SINERGIZAMOS EL EFECTO CON LA MPD, ASÍ MISMO LOS NIVELES -

BASALES DE CREATININA AL INICIO FUERON MAYORES QUE LOS DEL TRABAJO DE PONTICELLI Y COLS. (11). EN CUANTO AL TRABAJO DE DONADIO Y COLS. (23) MUESTRA QUE LA REDUCCIÓN DE LA DEPURACIÓN DE CREATININA AL INICIO ERA DEL 25%, TENIENDO NOSOTROS UNA MEJOR RESPUESTA DEBIDO A QUE LA REDUCCIÓN ERA DEL 70% - EN FORMA GLOBAL.

FRUTOS Y COLS. (28) REPORTA EN 19 PACIENTES CON NL CON LESIÓN SEVERA UTILIZANDO PDN ORAL Y BOLOS DE CFA QUE LA PROTEINURIA MEJORABA AUNQUE NO REMITÍA AL CABO DE 2 AÑOS (DE 7.8 ± 4.3 A 0.3 ± 0.2 GR/DÍA). PONTICELLI Y COLS. (11) REFIERE QUE LOS PACIENTES CON PROTEINURIA EN RANGOS NO NEFRÓTICOS (39%) TUVIERON REMISIÓN COMPLETA EN RELACIÓN A LOS -- QUE ESTABAN CON RANGOS NEFRÓTICOS EN LOS QUE TENÍAN TENDENCIA A DISMINUIR AL CORTE DE 5 AÑOS (DE 4.2 ± 3.9 A 1.5 ± 1.5 GR/DÍA). DONADIO Y COLS. (23) MENCIONAN UNA DISMINUCIÓN DE LA PROTEINURIA A LOS 6 MESES DE TRATAMIENTO DE 4.9 ± 3.3 A 2.9 ± 2.7 GR/DÍA.

LOS RESULTADOS OBTENIDOS DE LA PROTEINURIA EN ÉSTE ESTUDIO TENDÍAN A DISMINUIR SIN REMITIR QUE AL COMPARAR CON -- LOS RESULTADOS DE FRUTOS Y COLS. (28), PONTICELLI Y COLS. (11) Y AÚN LOS DE DONADIO Y COLS. (23) FUERON MEJORES AUN -- QUE TAMPOCO TUVIERON UNA REMISIÓN COMPLETA, ES POSIBLE HAYAN VIRADO A OTRA IMÁGEN HISTOLÓGICA.

EISER Y COLS. (29) EN 12 PACIENTES CON NL CLASE IV LES ADMINISTRÓ PULSOS DE CFA TENIENDO UN ÍNDICE DE ACTIVIDAD EN \bar{x} DE 6.3 Y UNA CRONICIDAD DE 2.3, OBTENIENDO UNA MEJORÍA DE

LA FUNCIÓN RENAL QUE AL CABO DE 1 AÑO LA CREATININA SÉRICA FUÉ DE 1.4 ± 0.9 A 1.0 ± 0.8 MG/DL. PONTICELLI Y COLS. (11) REFIEREN UN ÍNDICE DE ACTIVIDAD DE 8.8 Y DE CRONICIDAD DE 1.6 CON BUENOS RESULTADOS DE LA FUNCIÓN RENAL AL CORTE DE 5 AÑOS (DE 1.4 ± 1.5 A 1.2 ± 0.6 MG/DL). LOS RESULTADOS QUE OBTUVIMOS DE LOS ÍNDICES DE ACTIVIDAD FUÉ DE 9.7 CON UNA CRONICIDAD DE 2.9, COMO VEMOS SON MAS ALTOS QUE LOS DE EISER Y COLS. (29) Y LOS DE PONTICELLI Y COLS. (11) CON MEJOR RESULTADO SOBRE LA FUNCIÓN RENAL AL TERMINO DEL ESTUDIO, AUNQUE EL COEFICIENTE DE RELACIÓN NO FUÉ ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA. NO PODEMOS HACER COMPARACIÓN CON EL TRABAJO DE AUSTIN Y COLS. (26) Y EL DE BALDWIN Y COLS. (9) DEBIDO A QUE EN ÉSTOS SON UNA MEZCLA DE TODO TIPO DE CLASES DE NL Y CON DIFERENTES TRATAMIENTOS.

LA TOLERANCIA HA SIDO BUENA TANTO DE CFA COMO DE MPD CON MÍNIMOS EFECTOS COLATERALES, PENSAMOS QUE ESTO ES DEBIDO A QUE NOSOTROS APLICAMOS LOS BOLOS EN UN PERÍODO DE INFUSIÓN DE 2 HORAS EN PROMEDIO EN RELACIÓN CON LA MAYORÍA DE LOS ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN YA QUE EN ÉSTOS SE APLICA POR UN PERÍODO DE 30 MINUTOS REPORTÁNDOSE VÓMITOS, NAÚSEAS E HIPERTENSIÓN ARTERIAL SEVERA (11,26,28).

DURANTE LA APLICACIÓN DE MPD EN BOLOS NUESTROS PACIENTES TUVIERON COMO COMPLICACIÓN DESCONTROL DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL (54.5%) EN FORMA TRANSITORIA Y TODOS CURSARON CON LEUCOCITOSIS, SOLAMENTE UNA PACIENTE TUVO UNA COMPLICACIÓN TARDÍA DE CATARATAS QUE FUÉ CORREGIDO QUIRÚRGICAMENTE,

COINCIDIENDO CON EL TRABAJO DE DONADIO Y COLS. (23) EN DONDE SE REPORTA COMO COMPLICACIÓN PRINCIPAL LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y ESTAMOS DE ACUERDO EN QUE DEBE DE SER MANEJADA EN FORMA ADECUADA LA HIPERTENSIÓN DEBIDO A QUE ES UN FACTOR DE PROGRESIÓN DEL DAÑO RENAL. POR OTRA PARTE NUESTRA MORTALIDAD FUÉ NULA EN RELACIÓN CON EL TRABAJO DE POLLAK Y COLS. (10) EN DONDE REFIERE QUE LAS ENFERMEDADES VASCULARES E INFECCIONES FUERON LA CAUSA DE MUERTE EN UN 19,9 Y 28,4% RESPECTIVAMENTE.

AL APLICAR LOS PULSOS DE CFA SOLO OBTUVIMOS ENTRE LAS COMPLICACIONES ALOPECIA EN EL 63% Y UN 36% LEUCOPENIA EN FORMA TRANSITORIA, LAS CUÁLES AL COMPARAR CON EL TRABAJO DE McCUNE Y COLS. (35) COINCIDEN CON LA LEUCOPENIA AUN CUANDO FUÉ MAS ALTO NUESTRO PORCENTAJE.

LAS COMPLICACIONES TEMPRANAS MAS FRECUENTES CON EL USO DE AMBOS MEDICAMENTOS QUE TUVIMOS FUÉ UN 45% DE UROSEPSIS Y UN 27% HERPES ZOSTER, LOS CUÁLES FUERON MAS ALTOS QUE LO REPORTADO EN EL TRABAJO DE FRUTOS Y COLS. (28) EN DONDE EL 15% TUVO UROSEPSIS Y UN 15% HERPES ZOSTER E IGUALMENTE CON EL TRABAJO DE McCUNE Y COLS. (35) QUE FUÉ MENOS DEL 10%, NINGUNO DE LOS DOS TRABAJOS TUVO MORTALIDAD. DESDE LUEGO PENSAMOS QUE ESTO ES DEBIDO A QUE UTILIZAMOS MPD Y CFA TENIENDO UN SINERGISMO EN COMPARACIÓN CON EL USO DE UN SOLO MEDICAMENTO COMO FUERON LOS ESTUDIOS ANTES MENCIONADOS.

DURANTE EL ESTUDIO SE EMBARAZARON DOS DE NUESTRAS PACIENTES SIN NINGUNA COMPLICACIÓN LLEGANDO A TÉRMINO SU EMBARAZO.

RAZO Y CON PRODUCTOS VIVOS, ASÍ COMO AL FINAL DEL ESTUDIO-
SE ENCONTRABAN CON UNA FUNCIÓN RENAL ESTABLE.

COMO SABEMOS ÉSTA MULTIPLICIDAD DE PROTOCOLOS TERAPEÚ
TICOS CON RESULTADOS VARIABLES, SON REFLEJO DE UNA ENFERME
DAD CAMBIANTE Y QUE NO PERMITE AGRUPAR DURANTE LARGOS PE -
RÍODOS DE OBSERVACIÓN PARA PODER REALIZAR ESTUDIOS CONTRO-
LADOS. SE REQUIERE DE MAYOR NÚMERO DE ESTUDIOS PARA CONSO-
LIDAR QUE EL TRATAMIENTO ES ÚTIL.

CONCLUSIONES

- 1.- LA NEFROPATÍA LÚPICA CLASE IV SIGUE SIENDO LA MAS AGRESIVA CON UN ALTO PORCENTAJE DE LLEVAR A LA INSUFICIENCIA RENAL A PESAR DEL TRATAMIENTO.
- 2.- LA FUNCIÓN RENAL CON ESTE TIPO DE TRATAMIENTO A MEDIANO PLAZO ES FAVORABLE EN NUESTRO ESTUDIO.
- 3.- LA PROTEINURIA QUE EN SU INICIO FUÉ EN RANGOS NEFRÓTI - CON CON EL TRATAMIENTO TIENE MEJORÍA PARCIAL, PROBABLEMENTE ES DEBIDO A QUE LA LESIÓN HISTOLÓGICA MEJORA EN SUS ÍNDICES DE ACTIVIDAD.
- 4.- LAS COMPLICACIONES A CORTO Y LARGO PLAZO COINCIDEN A -- LOS ENCONTRADOS EN LA LITERATURA.
- 5.- EL USO DE CICLOFOSFAMIDA Y METILPREDNISOLONA INTRAVENOSOS EN BOLOS ES OTRA ALTERNATIVA MAS PARA EL TRATAMIENTO, EN NUESTRA EXPERIENCIA HEMOS OBTENIDO BUENOS RESULTADOS CONCORDANDO CON LOS REPORTES DE LA LITERATURA.

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

- 1.- BALLOW JE, AUSTIN HA III, TSOKOS G, ET AL. LUPUS NEPHRITIS. ANN INTERN MED. 1987;106:79-94.
- 2.- HARRISON ET AL. PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA, 7A. EDICIÓN. INTERAMERICANA 1989;2:1732.
- 3.- TAN EM, COHEN AS, FRIES JF, ET AL. THE 1982 REVISED CRITERIA FOR THE CLASSIFICATION OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. ARTHRITIS RHEUM 1982;25:1271.
- 4.- BRENER BM. THE KIDNEY. 4TH ED. PHILADELPHIA: SAUNDERS. 1991;2:1281.
- 5.- SCHRIER RW, GOTTSCHALK CW. DISEASES OF THE KIDNEY, 5TH ED. BOSTON MA: LITTLE BROWN. 1986;2:1992.
- 6.- POLLAK VE, PIRANI CL. THE KIDNEY IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS; IN WALLACE DJ, DUBOIS EL(EDS): DUBOIS' LUPUS ERYTHEMATOSUS ED 3. PHILADELPHIA, LEA & FEBIGER. -- 1987;1:6:103-126.
- 7.- POLLAK VE, PIRANI CL, SCHWARTZ FD. THE NATURAL HISTORY- THE RENAL MANIFESTATIONS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. J LAB CLIN MED. 1964;63:537-50.
- 8.- MUERCKE R, KARK R, PIRANI C, ET AL. LUPUS NEPHRITIS. A- CLINICAL AND PATHOLOGIC STUDY BASED ON RENAL BIOPSIES.- MEDICINE 1967;36:1.
- 9.- BALDWIN DS, GLUCK MC, LOWESTWEIN J AND GALLO GR. LUPUS- NEPHRITIS. CLINICAL COURSE AS RELATED TO MORPHOLOGIC -- FORMS AND THEIR TRANSITIONS. AM J MED 1977;62:12-30.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 10.- POLLAK VE, KANT SHASHI K, HARIHARAN M, ET AL. DIFFUSE AND FOCAL PROLIFERATIVE LUPUS NEPHRITIS: TREATMENT -- APPROACHES AND RESULTS. NEPHRON 1991;59:177-93.
- 11.- PONTICELLI C, ZUCHELLI P, MORONI G, ET AL. LONG-TERM PROGNOSIS OF DIFFUSE LUPUS NEPHRITIS. CLIN NEPHROL -- 1987;6:263-71.
- 12.- DILLARD HG, DUJOVNE I, POLLAK VE, ET AL. THE EFFECT OF TREATMENT WITH PREDNISONE AND NITROGEN MUSTARD ON THE RENAL LESION AND LIFE SPAN OF PATIENTS WITH LUPUS GLOMERULONEPHRITIS. NEPHRON 1973;10:273-91.
- 13.- CADE R, SPOONER G, SCHLEIN G, ET AL. COMPARISON OF AZATHIOPRINE, PREDNISONE AND HEPARINA ALONE OR COMBINED - IN TREATING LUPUS NEPHRITIS. NEPHRON 1973;10: 37-56.
- 14.- CATHCART ES, IDELSON BA, SCHEINBERG MA, ET AL. BENEFICIAL EFFECTS OF METHYLPREDNISOLONE "PULSE" THERAPY IN DIFFUSE PROLIFERATIVE LUPUS NEPHRITIS. LANCET 1976;1:-163-66.
- 15.- NEBOUT T, SOBEL A, LAGRVE G, ET AL. INTRAVENOUS METHYL PREDNISOLONE PULSES IN DIFFUSE PROLIFERATIVE LUPUS NEPHRITIS. LANCET 1977;1:909.
- 16.- PONTICELLI C, TARANTINO A, PIOTTELLI P, ET AL. INTRAVENOUS METHYLPREDNISOLONE PULSE IN DIFFUSE PROLIFERATIVE LUPUS NEPHRITIS. LANCET 1977;1:1063.
- 17.- KIMBERLY RP, LOCKSHIN MD, SHERMAN RL, ET AL. HIGH-DOSE INTRAVENOUS METHYLPREDNISOLONE PULSE THERAPY IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. AM J MED 1981;70:817-24.

- 18.- AUSTIN HA, MUENE LR, JOYCE KM, ET AL. IDENTIFICATION- OF SPECIFIC PATHOLOGIC FEATURE AFFECTING RENAL OUT -- COME. KIDNEY INT 1984;25:689-91.
- 19.- SAKEMI T, YAMAGUCHI M, FUJIMI S, ET AL. EFFECTS OF -- THE METHYLPREDNISOLONE PULSES THERAPY ON RENAL FUNC - TION. AM J NEPHROL 1991;11:48-53.
- 20.- VALLES M. TRATAMIENTO DE LA AFECTACIÓN GLOMERULAR EN- LAS VASCULITIS SISTÉMICAS. NEFROLOGÍA 1990;10(SUPPL.- 5):46-51.
- 21.- BOMPAS DM, AUSTIN HA III, VAUGHN EM. CONTROLLED TRIAL OF PULSE METHYLPREDNISOLONE VERSUS TWO REGIMENS OF -- PULSE CYCLOPHOSPHAMIDE IN SEVERE LUPUS NEPHRITIS. LAN- CET 1992;340:741-45.
- 22.- STEINBERG AD, KALTEIDER HB, STAPLES PJ, ET AL. CYCLO- PHOSPHAMIDE IN LUPUS NEPHRITIS: A CONTROLLED TRIAL. - ANN INTERN MED 1971;75:165-71.
- 23.- DONADIO JV JR, HOLLEY KE, FERGUSON RH, ET AL. TREAT - MENT OF DIFFUSE PROLIFERATIVE LUPUS NEPHRITIS WITH -- PREDNISONE AND COMBINED PREDNISONE AND CYCLOPHOSPHAMI - DE. N ENGL J MED 1978;299:1151-55.
- 24.- DINATH HJ. ALTERNATIVE MODES OF CYCLOPHOSPHAMIDE AND- AZATHIOPRINE THERAPY FOR LUPUS NEPHRITIS. ANN INT MED 1982;96:728-36.
- 25.- BALLOW JE. EFFECT OF TREATMENT ON THE EVOLUTION OF RE- NAL ABNORMALITIES IN LUPUS NEPHRITIS. N ENGL J MED -- 1984;311:491-95.

- 26.- AUSTIN HA III, KLIPPEL JH, BALLOW JE. THERAPY OF LUPUS NEPHRITIS: CONTROLLED TRIAL OF PREDNISONE AND CYTOTOXIC DRUGS. N ENGL J MED 1986;314:614-19.
- 27.- LEHMAN TJ, SHERRY DD, WAGNER-WEINER L, ET AL. INTERMITTENT INTRAVENOUS CYCLOPHOSPHAMIDE THERAPY FOR LUPUS NEPHRITIS. J PEDIATR 1989;114:1055-60.
- 28.- FRUTOS MA, RIVILLA A, GARCÍA I, ET AL. TRATAMIENTO CON CICLOFOSFAMIDA INTRAVENOSA DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO SEVERO. NEFROLOGÍA 1990;10(SUPPL. 5):88-93.
- 29.- EISER AR, GRISHMAN E, DREZNIN S, ET AL. INTRAVENOUS -- PULSE CYCLOPHOSPHAMIDE IN THE TREATMENT OF TYPE IV LUPUS NEPHRITIS. CLIN NEPHROL 1993;40:155-59.
- 30.- LOCKWOOD CM, REES AJ, RUSSEL B, ET AL. EXPERIENCE ON -- THE USE OF PLASMA EXCHANGE IN THE MANAGEMENT OF POTENTIALLY FULMINATING GLOMERULONEPHRITIS AN SLE. EXP HEMATOLOGY 1977; 5:117.
- 31.- VERRIER JJ, CUMMING RH, BACON PA, ET AL. EVIDENCE FOR -- A THERAPEUTIC EFFECT OF PLASMAPHERESIS IN PATIENTS -- WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. Q J MED 1979;48:555-557.
- 32.- WEI N, HUSTON DP, LAWLEY TJ, ET AL. RANDOMIZED TRIAL -- OF PLASMA EXCHANGE IN MILD SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. LANCET 1983;1:17.
- 33.- GLAS-GREEWALT P, KANTS S, ALLEN C, ET AL. FIBRINOLYSIS IN HEALTH AND DISEASE. SEVERE ABNORMALITIES IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. J LAB CLIN MED 1984;104:962.

- 34.- FAUCI AS, DALE DC, BALLOU JE. CORTICOSTEROIDE THERAPY; MECHANISMS OF ACTION AND CLINICAL CONSIDERATIONS. ANN-INTERN MED 1976;84:304.
- 35.- MCCUNE WJ, GOLBUS J, ZELDES W, ET AL. CLINICAL AND IMMUNOLOGIC EFFECTS OF MONTHLY ADMINISTRATIONS OF INTRAVENOUS CYCLOPHOSPHAMIDE IN SEVERE SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. N ENGL J MED 1988;318:1423-30.