

283 11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"FEDERICO GOMEZ"

RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON BOLOS DE CICLOFOSFAMIDA EN PACIENTES PEDIATRICOS CON NEFRITIS LUPICA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A :

DRA. GUILLERMINA DEL ROSARIO PEÑA LUNA

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

[Handwritten signature]



DIRECTOR DE TESIS: DRA. ROCIO MALDONADO VELAZQUEZ



MEXICO, D. F.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

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.

**Dedico esta tesis a mis padres:
Sigifredo y Guillermina, por su apoyo
incondicional en todo momento y sobre
todo por su gran amor y confianza en mí.
LOS QUIERO MUCHO.**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis tíos: Rosario, Julia y Homero por su cariño y por estar conmigo cuando los he necesitado. Siempre estarán en mi corazón.

A mis hermanos: Daniel, Manolo, Pedro y César por su cariño y confianza en mí.

A Ernesto Cisneros por haberme impulsado siempre y tener fe en mí. Espero nunca defraudarte.

A ti Sergio por ser una nueva razón en mi vida para continuar adelante, por tu amor y comprensión. TE AMO.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Agradezco a la Dra. Rocío Maldonado y a la Dra. Claudia López por su gran ayuda en la realización de este trabajo.

Un agradecimiento muy especial a las personas más importantes en el aprendizaje de un Pediatra; los niños, ya que de ellos obtenemos nuestros conocimientos.

A mis amigos: Nora, Salvador, Ernesto, Fernando y Secundino por estar ahí en todo momento. Los quiero mucho .

A todos mis compañeros por su apoyo y comprensión, les deseo suerte y éxito en su vida.

A todos mis maestros, ya que de cada uno de ellos obtuve conocimientos tanto para el cerebro como para el corazón. Gracias.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

INDICE

INTRODUCCION	1
CONCEPTO	4
CLASIFICACION	5
JUSTIFICACION	8
OBJETIVOS	9
MATERIAL Y METODOS	10
DEFINICION DE VARIABLES	12
RESULTADOS	13
DISCUSION	17
CONCLUSIONES	19
BIBLIOGRAFIA	20

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCION

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune que tiene una etiología multifactorial. La enfermedad renal es común en pacientes con LES; puede presentarse hasta en un 70% de estos pacientes. Del 10-60% de los pacientes con Nefritis Lúpica eventualmente desarrollan una enfermedad renal terminal.

Sin un adecuado tratamiento el paciente puede morir por actividad de la enfermedad o falla renal. El involucro renal es evidente después de 6 meses del diagnóstico inicial.

Usualmente los pacientes presentan proteinuria o hematuria. También puede haber manifestaciones de hipertensión, Síndrome Nefrótico o falla renal. Los datos clínicos y las alteraciones urinarias no indican necesariamente lesión renal. La biopsia renal está indicada en pacientes con LES y anormalidades en el Examen General de Orina (EGO).

Las lesiones renales que acompañan al LES presentan una gran diversidad en cuanto a su morfología y a la intensidad y localización de los depósitos inmunológicos expuestos por inmunofluorescencia (IF) y



Microscopia Electrónica (ME). Estas alteraciones se encuentran predominantemente en los glomérulos, pero existen además en los túbulos, intersticio y pequeños vasos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha clasificado estas alteraciones en seis categorías o clases.

Con la introducción de los corticoesteroides y agentes inmunosupresores, el pronóstico de los niños con LES ha mejorado importantemente, sin embargo la presencia de Nefritis Lúpica (NL), especialmente la glomerulonefritis proliferativa difusa, es indicativo de mal pronóstico. La glomerulonefritis mesangial y la glomerulonefritis segmentaria y focal, son bien controladas con corticoesteroides solamente. La respuesta a los corticoesteroides en la glomerulonefritis proliferativa difusa es variable. Los pacientes con esta clase de nefritis requieren de inmunosupresores.

De los inmunosupresores se utilizan un análogo de las purinas, la Azatioprina y 2 fármacos alquilantes, la Ciclofosfamida y el Clorambucil.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

La Ciclofosfamida actúa a nivel de la función de linfocitos, así como en la cuenta de los mismos; y a nivel de mecanismos y mediadores inflamatorios.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCEPTO

La Nefritis Lúpica (NL), es la lesión renal a nivel de glomérulos, túbulos, intersticio y pequeños vasos ocasionada por los depósitos de Inmunoglobulinas y Complemento a estos niveles. Presentando una gran diversidad en cuanto a su morfología. La Nefritis Lúpica puede presentarse en cualquier etapa de la enfermedad, inclusive el paciente con LES puede debutar con alteraciones renales.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CLASIFICACION

La OMS, según los trabajos de Baldwin, Pirani, McCluskey y otros investigadores, ha clasificado estas alteraciones en 6 clases.

CLASE I Constituida por glomérulos normales vistos en el Microscopio de Luz (ML), por Inmunofluorescencia (IF) y con Microscopía Electrónica (ME). Esta clase no se encuentra practicamente en niños con LES.

CLASE II Glomerulonefritis mesangial o mesangiopática comprende glomérulos con moderada hipertrofia mesangial y proliferación celular leve. La IF muestra depósitos difusos de inmunoglobulinas y complemento en el mesangio y depósitos electrodensos en el mesangio y en las membranas basales paracapilares. Los paciente con esta categoría de lesiones pueden cursar con orina normal o con proteinuria y hematuria de intensidad mínima.

CLASE III Se denomina glomerulonefritis proliferativa focal y segmentaria por presentar proliferación celular moderada en algunas áreas (menos del 50% de glomérulos) y asocia



a ciertos cambios mesangiales. Con alguna frecuencia se aprecia proliferación extracapilar y también lesiones de necrosis fibrinoide, cariorrexis, infiltración leucocitaria y cuerpos hematoxilínicos. Per IF y SE ME localizan depósitos inmunológicos subendoteliales. Los pacientes presentan proteinuria y hematuria de grado moderado.

CLASE IV Glomerulonefritis proliferativa difusa, que conlleva un pronóstico más grave que las anteriores. Sus alteraciones son más intensas y abarcan más del 50% de los glomérulos. En ocasiones se encuentra algún grado de esclerosis glomerular y manifestaciones inflamatorias intersticiales. Es frecuente la presencia de trombos glomerulares, "asas de alambre" y proliferación extracapilar. Los depósitos observados por IF y ME son granulares, difusos e irregulares, distribuidos en los ejes mesangiales y en las paredes capilares endo y extramembranasas. En los glomérulos se advierten zonas de necrosis donde aparecen los cuerpos hematoxilínicos, que se consideran patognomónicos del LES; son masas de cromatina y de material citoplásmico y en su formación participan tal vez complejos inmunológicos. Las lesiones

tubulointersticiales son más intensas que en los otros tipos de glomerulopatía. Los niños con esta alteración presentan hematuria, proteinuria y cilindruria importantes acompañadas a menudo de síndrome nefrótico, hipertensión arterial e insuficiencia renal.

CLASE V Glomerulonefritis membranosa; las paredes capilares aparecen engrosadas por depósitos subepiteliales demostrados por IF y ME, así como membranas basales con un patrón característico de salientes (como peine); estas se ponen de manifiesto con las tinciones de metenamina de plata y son prolongaciones de la membrana basal separadas por los depósitos inmunológicos. Esta lesión se asocia a proteinuria marcada y síndrome nefrótico; es una forma poco común y en algunos pacientes se acompaña de evolución a insuficiencia renal.

CLASE VI Glomerulonefritis esclerosante; constituye el estadio final e irreversible de las alteraciones renales; consisten en engrosamiento de la matriz mesangial, esclerosis



**glomerular, esclerosis vascular, atrofia tubular y fibrosis
intersticial.**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

JUSTIFICACION

No se conocen los resultados del uso de Ciclofosfamida en los pacientes con Nefritis Lúpica; sabemos que un 70% de los paciente con LES cursan con enfermedad renal, y que de estos hasta un 60% pueden desarrollar una enfermedad renal terminal.

Las clase I y II de la NL tienen buena respuesta a la terapia con corticoes teroides solamente; pero las clases III, IV, V Y VI, requieren de inmunosupresores. Por lo que necesitamos conocer la respuesta de dichas clase de nefritis al tratamiento con bolos de Ciclofosfamida tanto en la función renal, como en la respuesta inmunológica, además de observar las complicaciones por el uso de dicho inmunosupresor.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVOS

- **Conocer la respuesta del uso de Ciclofosfamida en paciente con Nefritis Lúpica en cuanto a su función renal.**
- **Conocer la respuesta del uso de Ciclofosfamida en paciente con Nefritis Lúpica en cuanto a la función inmunológica.**
- **Establecer la frecuencia de complicaciones tanto la inmediatas como mediatas con el uso de Ciclofosfamida en el tratamiento de la Nefritis Lúpica.**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MATERIAL Y METODOS

El estudio se llevó a cabo de forma retrospectiva. Revisando los expedientes de niños con LES, que desarrollaron Nefritis Lúpica. Dicho estudio incluyó la población de pacientes con diagnóstico de LES según los criterios de la American Rheumatism Association (ARA), los cuales presentaron alteraciones en el EGO o disminución de la función renal, a quienes se les realizó biopsia renal y se inició tratamiento con Ccilofofamida, en un periodo comprendido desde Mayo de 1991 a Febrero de 1999; con un total de 23 niños. Se tomaron en cuenta estudios como Examen General de Orina (EGO), proteinuria, creatinina y depuración de creatinina, así como inmunológicos como Anti-DNA, C3 y C4.

A todos los niños con LES que se les tomó biopsia renal, presentaban datos clínicos de involucro renal; EGO anormal, o disminución de la función renal. La toma de biopsia se realizó guiada por ultrasonido. Las lesiones renales fueron clasificadas de acuerdo a la OMS, además se realizaron índices de actividad y cronicidad.

- Universo: Todos los pacientes con LES a los que se les realizó biopsia renal para clasificación de la Nefritis Lúpica.



- **Unidad de observación:** Los pacientes con Nefritis Lúpica a los que se les inició tratamiento con Ciclofosfamida.
- **Tamaño de la muestra:** Se estudiaron todos los pacientes con Nefritis Lúpica a los cuales se les dio tratamiento con Ciclofosfamida durante un periodo de Mayo de 1991 a Febrero de 1999.
- **Criterios de inclusión:** Pacientes con diagnóstico de LES según los criterios de la ARA, en los que se hizo diagnóstico de Nefritis Lúpica por biopsia y se inició y fueron tratados con Ciclofosfamida
- **Variables del estudio:** edad, sexo, edad al diagnóstico de la NL, alteraciones de la función renal, alteraciones en el EGO, talla, complicaciones de la administración de Ciclofosfamida.
- **Recolección de datos:** Se revisaron los expedientes de los pacientes con LES y NL, que fueron tratados con Ciclofosfamida, en el archivo clínico y se verificaron los estudios realizados.



DEFINICION DE VARIABLES

- **Edad:** Variable cuantitativa expresada en años.
- **Sexo:** Variable nominal, femenino o masculino.
- **Edad al momento del diagnóstico de la Nefritis Lúpica:** Edad en años al momento que se realizó la biopsia renal.
- **Alteraciones en la función renal:** Creatinina > 1.0 mg% y/o depuración de creatinina < 75 ml/min/m².
- **Alteraciones en el EGO:** Eritrocituria > 10 eritrocitos por campo; leucocituria > 10 leucocitos por campo.
- **Proteinuria:** Determinación de proteinuria en orina de 24 hrs. > 40 mg/m²/hr.
- **Alteración en pruebas inmunológicas:** Anti-DNA > 7 UI/ml. C3 88-201 C4 16-47.
- **Complicaciones de la aplicación de Ciclofosfamida:**
- **Inmediatas:** Cistitis hemorrágica, presencia de hematuria macroscópica posterior a la aplicación de Ciclofosfamida. Hipotensión, TA por debajo de percentil 50 para la edad.
- **Mediatas:** Infección leve, proceso infeccioso que no requirió hospitalización en los siguientes 8 días posteriores a la administración de Ciclofosfamida. Infección grave, proceso infeccioso que requirió hospitalización en los siguientes 8 días a la aplicación de Ciclofosfamida.



RESULTADOS

Se revisaron 23 expedientes de pacientes con LES y con NL, de Mayo de 1991 a Febrero de 1999. Con edades de 4-17 años (m 11.6), de estos pacientes fueron 3 masculino y 20 femeninos con una relación de 6.6:1.

De los pacientes con LES y alteraciones en la función renal, se tomó biopsia renal a 22 de ellos (95.6%), sólo a uno de ellos no se le realizó biopsia. De los pacientes a los que se realizó biopsia renal, se reporta 1 paciente con clase II (4.3%) 2 pacientes con clase III, (8.6%); 18 pacientes con clase IV, (78.2%) y 1 paciente con clase V, (4.3%). De los 23 pacientes todos recibieron tratamiento con ciclofosfamida (100%), además todos ellos con tratamiento con PDN, y solamente 5 pacientes, (21.7%), recibieron tratamiento concomitante con azatioprina.

Al inicio del tratamiento los paciente presentaban alteraciones renales importantes, proteinuria con valores desde 0-400mg/m²/hr (m 83.6). Depuración de creatinina con valores desde 14.2-280.5 ml/min./m² (m87). Alteraciones en el EGO, con leucocituria en 10 pacientes (43.3%), eritrocituria en 12 pacientes (52.1%), y alteraciones inmunológicas con incremento del Anti-DNA en 16 pacientes (69.5%), con valores desde



negativo hasta 1280 UI/ml. Disminución de C3 y C4 en 21 pacientes (91.3%). Con valores de C3 de 8-150 y de C4 de 0-25.3.

Se analizan resultados en el 3er. Bolo mensual encontrando mejoría tanto de la función renal como de la función inmunológica. La proteinuria mejora en 16 pacientes (69.5%), disminuyendo por debajo de 40mg/m²/hr., en 13 pacientes (56.5%). 10 pacientes (43.4%) presentan mejoría en la depuración de creatinina. La leucocituria mejora en 5 pacientes (21.7%), y la eritrocituria en 3 pacientes (13%). Hay mejoría del Anti-DNA en 13 pacientes (56.5%), negativizandose en 6 pacientes (26%). C3 y C4 presentan mejoría en 18 pacientes (78.2%), 13 pacientes llegan a valores normales. (56.5%). En este bolo no se presentaron complicaciones inmediatas. 5 pacientes (21%), presentaron infecciones leves como candidiasis oral e infecciones de vías respiratorias superiores. y 1 paciente (4.3%) presentó infección grave que requirió hospitalización, en el cual se suspendió el tratamiento con ciclofosfamida.

Al completar el 7o. Bolo se habían registrado 3 abandonos de tratamiento se desconoce la causa, de los 18 pacientes restantes en 16 de ellos se encontró mejoría en la proteinuria (88.8%), siendo en estos 16 pacientes < 40mg/m²/hr.



La depuración de creatinina mejoró en 13 pacientes (72.2%) manteniéndose por arriba de 75ml/min/m². La leucocituria disminuyó en 7 pacientes (38.8%) y la eritrocituria mejoró en 11 pacientes (61.1%). El Anti-DNA no presentó una mejoría muy significativa ya que sólo en 4 pacientes (22.2%) se negativizó el mismo. El C3 se mantuvo en niveles en 11 de los pacientes (61.1%) y el C4 en 12 pacientes (66.6%). 2 pacientes (11.1%) presentaron infecciones leves como vulvovaginitis e infección de vías aéreas superiores.

De los 23 pacientes 18 completaron 7 bolos mensuales, posteriormente continuaron con bolos bimensuales o trimestrales. De los 18 pacientes, 3 pacientes (16.6%) concluyeron el tratamiento de 3 años; en ellos la proteinuria se reportó menor de 40 mg/m²/hr; en cuanto a la función renal la depuración de creatinina llegó a valores normales; la eritrocituria y la leucocituria se reportaron < 10 células por campo. En cuanto a las pruebas inmunológicas la mejoría no fue tan importante, ya que el Anti-DNA se encontraba positivo en los 3 pacientes; y se reportó disminución de C3 y C4.

Ninguno de los pacientes progresó a Insuficiencia Renal.

En cuanto a las complicaciones, se reportan dentro de las complicaciones inmediatas cistitis hemorrágica sólo en una ocasión, no se reporta hipotensión, y vómito en algunas ocasiones. En una paciente se



presentó en varias ocasiones urticaria posteriormente a la aplicación del medicamento. En cuanto a procesos infecciosos leves, se reportaron infecciones de vías aéreas superiores, infección de vías urinarias, candidiasis oral y vulvovaginitis. Refiriéndonos a infecciones graves encontramos erisipela, peritonitis, neumonía, celulitis, artritis séptica, urosepsis, y se reporta 1 defunción por choque séptico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSION

La mayoría de los pacientes con Nefritis Lúpica tratados con Ciclofosfamida, presentaron mejoría tanto en la función renal como en la función inmunológica. La mejoría en dichos pacientes fue significativa, ya que aunque algunos parámetros no llegaron a valores normales, mejoraron *importantemente*, además ninguno de los pacientes que recibieron tratamiento con Ciclofosfamida presentó avance de la enfermedad renal. La mejoría de estos pacientes se hizo evidente a partir del 3er. Bolo mensual, y dicha mejoría fue progresiva, permitiendo que al cumplir el 7o. Bolo, estos pudieran espaciarse de acuerdo a la respuesta de cada paciente administrándose la Ciclofosfamida cada 2 o 3 meses. En donde se observó mejor resultado fue en la proteinuria, la cual si no llegó a valores normales si disminuyó *importantemente*, al igual que también hubo una mejoría importante en la depuración de creatinina, en donde no se observó mucho cambio fue a nivel de leucocituria y eritrocituria, ya que aunque disminuyó el conteo no se negativizaron por completo, y la disminución de dicho conteo fue en menos pacientes. En cuanto a la función inmunológica se refiere, se reporta disminución importante en el Anti-DNA, y en algunos pacientes hasta la negativización del mismo, además de aumento en los valores de C3 y C4 llegando en algunos casos hasta los valores normales.



De los pacientes que terminaron el tratamiento, presentaron mejoría en la función renal no teniendo el mismo resultado en cuanto a la función inmunológica. Concordando con la literatura mundial revisada.

Ninguno de los pacientes estudiados hasta el momento del corte presentó avance en la enfermedad renal.

En cuanto a las complicaciones inmediatas sólo se observó cistitis hemorrágica en 1 ocasión, no se reporta hipotensión, y en algunos pacientes se presentó vómito. En cuanto a las complicaciones mediatas encontramos procesos infecciosos leves como infecciones de vías áreas superiores, IVU, vulvovaginitis, candidiasis oral. En cuanto a las infecciones graves, se refieren Neumonía, Artritis séptica, Sepsis y se reporta una defunción por choque séptico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

CONCLUSIONES

1.- La Ciclofosfamida es un buen tratamiento inmunosupresor en Nefritis

Lúpica clase III, IV Y V.

2.- Los pacientes con NL tratados con dicho medicamento, presentan mejoría importante de la función renal, con disminución importante de la proteinuria y mejoría de la depuración de creatinina.

3.- Se observa también disminución de el Anti-DNA, y aumento de los valores de C3 y C4.

4.- Los paciente con NL, tratados con Ciclofosfamida no presentaron progresión de la enfermedad renal.

5.- Las complicaciones presentadas en la mayoría de las ocasiones no fueron tan graves y pudieron ser controladas médicamente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Sesso R, Monteiro M, Sato E, .et al: A controlled trial of pulse cyclophosphamide versus pulse methylprednisolone in severe Lupus Nephritis. *Lupus* 3:107-112 1994
- 2.- Lang BA, Silverman DE. A clinical Overview of Systemic Lupus Erythematosus in childhood. *Pediatrics in Review* 14:5 1993.
- 3.- Yang LY, Chen WP, Lin ChY. Lupus Nephritis in children. A review of 167 patients. *Pediatrics* 94:3 1994.
- 4.- Lehman T, et al: Intermittent intravenous cyclophosphamide therapy for Lupus Nephritis. *The Journal of Pediatrics*. 114:6 1989.
- 5.- Bansal VK, Beto JA. Treatment of Lupus Nephritis: A meta-analysis of clinical trials. *American Journal of Kidney Diseases*. 29:2 1997.
- 6.- Pablos JL, Gutierrez V, Gomez JJ. Remission of Lupus Nephritis with cyclophosphamide and late relapses following therapy withdrawal. *Scand J Rheumatol* 23:142-144, 1994.



- 7.- Arce CA, Villa AR, Martínez JO, Muñoz L, Cardiel MH, Alcocer J, Alarcon D. Factors associated with chronic renal failure in patients with diffuse proliferative Lupus Nephritis: a case control study. *Lupus* 4:197-203, 1995.
- 8.- Moroni G, Quaglini S, Maccario M, Banfi G, Ponticelli C. "Nephritic flares" are predictors of bad long-term renal outcome in Lupus Nephritis. *Kidney Int* 50:2047-2053, 1996.
- 9.- Cameron JS: Lupus Nephritis in childhood and adolescence. *Pediatrics Nephrology*. 8:230 1982.
- 10.- Steinberg AD, Steinberg SC: Long-term preservation of renal function in patients with Lupus Nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. *Arthritis Rheumatoid*. 34:945 1991.
- 11.- Fox DA, McCune J. Immunosuppressive drug therapy of Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 20:1 1994.



12.- Appel GB, Cohen DJ, Pirani CL, Meltzer JI, Estes D. Long-term follow-up of patients with Lupus Nephritis. A study based on the classification of the World Health Organization. American Journal Medicine 83:177 1987.

13.- McCurdy DK, Lehman TJA, Bernstein B, Hanson V, King KK, Nadorra R, Landing BH. Lupus Nephritis :Prognostic factors in children. Pediatrics. 89:240 1992.

14.- Lehman TJA. A practical guide to Systemic Lupus Erythematosus Pediatric Clinics of North America. 42:5 1995.

15.- Adler SG, Cohen AH, Glassock RJ. Secondary Glomerular Diseases. En: Brenner and Rector's The Kidney. 5th ed. 1498-1516, 1996.

16.- Woods Jr. VJ. Systemic Lupus Erythematosus and Related Syndromes. En: Woods Jr. VJ. Textbook of Rheumatology. 4th ed. 999-1055, 1993.

17.-Cameron JS. The treatment of Lupus Nephritis. Pediatr Nephrol. 3:350-362, 1989.



- 18.- Steinberg AD, Kaltreider HB, Staples PJ et al. Cyclophosphamide in Lupus Nephritis: A controlled trial. *Ann Intern Med.* 75:165-171, 1971.
- 19.- Valeri A, Radhakrishnan S, Estes D et al. Intravenous pulse cyclophosphamide treatment of severe Lupus Nephritis: A prospective five-year study. *Clin Nephrol* 42:71-78, 1994.
- 20.- Lacks S, White P. Morbidity associated with childhood Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol.* 17: 941-945, 1990.
- 21.- Lehman TJA. Long-term outcome of Systemic Lupus Erythematosus in childhood. *Rheum Dis Clin North Am.* 17:921-930, 1991.
- 22.- Nossent HC, Henzen-Longmans SC, Vroom TH et al. Contribution of renal biopsy data in predicting outcome Lupus Nephritis. *Arthritis Rheum.* 33:970-977, 1990.
- 23.- Boumpas DT, Austin III HA, Vaughn EM et al. Controlled trial pulse of methylprednisolone versus two of pulse ciclophosphamide in Severe Lupus Nephritis. *Lancet* 34:741-745, 1992.



24.- Iseki K, Miyasato F, Oura T, et al. An epidemiologic analysis of end-stage lupus nephritis. *Am J Kidney Dis.* 23:547-554, 1994.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN