



ORIGINALES

Ciclofosfamida intravenosa en nefritis lúpica: veinte años reduciendo dosis

M. A. Frutos¹, A. Martín Gómez¹, E. de Ramón², M. T. Camps², A. Valera⁵, I. García³ y A. Fernández Nebro⁴

¹Nefrología. ²Medicina Interna. ³Anatomía Patológica. ⁴Reumatología. Hospital Universitario Carlos Haya. ⁵Nefrología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria.

RESUMEN

El pronóstico de la afectación renal en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) ha mejorado notablemente en las últimas décadas. Se revisa la experiencia de tratamiento con pulsos de ciclofosfamida intravenosa (CFiv) en el tratamiento del primer brote de nefritis lúpica en 97 pacientes (75 mujeres) seguidas durante un periodo de hasta 20 años. La serie se ha dividido en tres grupos. El Grupo A (n = 39) recibió pulsos mensuales de CFiv (inicio de 1 g) durante un periodo de hasta 24 meses (años 1985-1991). El Grupo B (n = 47) recibió pulsos de CFiv (1 g) mensuales durante 6 meses con pulsos adicionales trimestrales hasta un máximo de 18 meses, dependiendo de la respuesta terapéutica (desde 1991). A partir de 1999 un grupo de 11 pacientes se trataron con pulsos de CFiv a dosis bajas (pauta Eurolupus Nephritis Trial), 500 mg cada 15 días durante tres meses, seguidos de azatioprina (2 mg/kg) o micofenolato mofetil (1,5-2,0 g/día) hasta completar 36 meses de tratamiento (Grupo C). La cantidad total de CFiv (g) administrada: Grupo A: 15,1 ± 9,0; Grupo B: 8,5 ± 3,5 y Grupo C: 3,0 ± 0, muestra la tendencia hacia una progresiva disminución en la exposición a la ciclofosfamida. Globalmente, los tratamientos con las diferentes pautas de CFiv consiguieron en primera intención, controlar la nefritis lúpica de forma satisfactoria en el 76,3% de los casos. Al comparar los valores basales y los alcanzados a los 24 meses, la creatinina sérica (mg/dl) pasó en el grupo A desde 1,77 ± 1,06 a 1,09 ± 0,63; Grupo B: 1,22 ± 0,85 a 0,95 ± 0,45 y Grupo C: 0,90 ± 0,23 a 1,17 ± 0,54 (p < 0,05). No se detectaron diferencias entre los tres grupos. Para los mismos periodos la proteinuria (g/día) descendió en el grupo A desde 6,19 ± 4,31 a 0,79 ± 1,76; Grupo B: 4,43 ± 3,17 a 2,08 ± 3,65 y Grupo C: 5,43 ± 3,37 a 3,22 ± 4,00 (p < 0,05). Los efectos adversos fueron principalmente infecciones víricas y bacterianas, sin diferencias intergrupos. La necrosis ósea avascular con necesidad de prótesis y menopausia precoz fueron más frecuentes en el Grupo A. Nueve pacientes fallecieron, siete por enfermedad cardiovascular y dos por infección. La supervivencia global de los pacientes en los tres grupos de tratamiento no mostró diferencias significativas siendo del 95% (IC 95%: 99%-90%) a los 5 años; del 92% (IC 95%: 98%-85%) a los 10 años y del 84% (IC 95%: 94%-74%) a los 15 años. La probabilidad de mantener concentraciones de creatinina sérica en rango normal o inferior al doble de la basal fue del 92% (IC 95%: 98%-86%) a los 5 años; del 72% (IC 95%: 84%-60%) a los 10 años y del 66% (IC 95%: 78%-54%) a los 15 años, sin detectarse diferencias significativas entre los

tres grupos de tratamiento. Se contabilizaron 47 episodios de recidivas sin diferencias entre los tres grupos. A modo de conclusión, esta experiencia con diferentes estrategias de CFiv muestra que es una terapia eficaz en controlar la nefritis lúpica y mantener la vida en pacientes con nefritis lúpica, incluso con dosis progresivamente menores. El precio a pagar está relacionado con complicaciones infecciosas y de toxicidad en huesos y gónadas. Nuevas alternativas terapéuticas deberán mantener al menos la misma eficacia con menor tasa de efectos adversos y recidivas.

Palabras clave: **Lupus eritematoso sistémico. Ciclofosfamida. Nefritis lúpica.**

INTRAVENOUS CYCLOPHOSPHAMIDE IN LUPUS NEPHRITIS: TWENTY YEARS REDUCING DOSE

SUMMARY

The prognosis for patients with proliferative glomerulonephritis associated with systemic lupus erythematosus has dramatically improved over recent decades. We review our experience with intermittent pulse therapy with intravenous cyclophosphamide (IC) in 97 patients (75 female) aged over 20 years. The series was divided into three groups. Group A (n = 39) received monthly IC pulses (begin 1 g) for up to 24 months between 1985-1991. Group B (n = 47) received monthly IC pulses (1 g) for six months with additional quarterly doses for a maximum of 18 months, depending on the therapeutic response (from 1991). From 1999, Group C (n = 11) patients were treated with low-dose IC (3 g in three months) followed by azathioprine (2 mg/kg) or mycophenolate mofetil (1.5-2.0 g/day) for 12-18 months. The total IC doses (g) administered were: Group A, 15.1 ± 9.0 ; Group B, 8.5 ± 3.5 ; and Group C, 3.0 ± 0.0 . These figures show the trend towards progressive reduction in exposure to IC. Overall, treatment with the different IC regimens achieved satisfactory control of lupus nephritis in 76% of the patients. Comparison of the values at baseline and after 24 months showed that the serum creatinine (mg/dl) fell in Group A from 1.77 ± 1.06 to 1.09 ± 0.63 , in Group B from 1.22 ± 0.85 to 0.95 ± 0.45 , and in Group C from 0.90 ± 0.23 to 1.17 ± 0.54 ($p < 0.05$). In the same period, proteinuria (g/day) fell in Group A from 6.19 ± 4.31 to 0.79 ± 1.76 , in Group B from 4.43 ± 3.17 to 2.08 ± 3.65 , and in Group C from 5.43 ± 3.37 to 3.22 ± 4.00 ($p < 0.05$). There was not differences between the three groups in both variables. The adverse effects were mainly viral and bacterial infections, with no intergroup differences. Avascular osteonecrosis requiring hip replacement and early menopause were more frequent in Group A. Nine patients died, seven due to cardiovascular causes and two with infection. No differences were detected between the three groups when analyzing the overall patient survival at 5, 10 and 15 years (95%, 92%, and 84%, respectively). The likelihood of maintaining serum creatinine within normal ranges or less than twice the baseline range was similar in the three groups at 5, 10 and 15 years (92%, 72% and 66%, respectively). There were 47 episodes of relapse, with no differences between the three groups. In summary, treatment with different regimens of intermittent IC is relatively safe and efficient to control the disease and lupus nephritis in SLE patients even with progressively smaller doses. The price paid concerned infectious complications, and bone and ovarian toxicity. New alternatives should at least maintain the same efficacy, but with fewer adverse effects and relapses.

Key words: **Systemic Lupus Erythematosus. Cyclophosphamide. Lupus Nephritis.**

INTRODUCCIÓN

La nefritis lúpica es la afectación visceral de gravedad que aparece con más frecuencia en pacientes diagnosticados de lupus eritematoso sistémico (LES). En estudios prospectivos se presenta hasta en el 39% de todos los pacientes con LES y casi en la mitad de los jóvenes¹. En ciertos casos, la presencia de fracaso renal agudo (FRA) es una característica presente al diagnóstico de esta enfermedad².

Considerada de forma aislada, la nefritis lúpica constituye el indicador de afectación visceral que se correlaciona mejor con la supervivencia global de la enfermedad³. Hasta la década de los 70 la mitad de los pacientes con nefritis lúpica severa fallecían o acababan en diálisis pocos años tras el diagnóstico. Este pronóstico ha mejorado notablemente en el momento actual gracias a avances en el diagnóstico precoz del LES, en el tratamiento global y de sus complicaciones^{4,5}.

La diversidad en la presentación y la multiplicidad de patologías responsables del fallo renal⁶ precisa de actuaciones diagnósticas urgentes para valorar el grado de afectación renal e introducir sin demora el tratamiento más adecuado⁷. En los casos de nefritis lúpica grave encuadrables en glomerulonefritis proliferativas y en algunos subtipos de membranosa, el primer objetivo terapéutico será conservar la vida y frenar la enfermedad sistémica y renal. A continuación, es preciso planificar la protección de la función renal a largo plazo y la detección y tratamiento precoz de recidivas⁸. El tratamiento de inducción de remisión con inmunosupresores citotóxicos ha sido considerado como de primera opción por distintos grupos⁹⁻¹¹ incluido el nuestro¹², aplicando diferentes estrategias terapéuticas que se han ido modificando con el tiempo¹³.

El presente estudio valora la experiencia de un grupo multidisciplinario con una amplia serie de pacientes diagnosticados de nefritis lúpica severa tratados en el momento del diagnóstico y en primera opción con pulsos de ciclofosfamida intravenosa (CFiv). Al incluir también un seguimiento prolongado, esta experiencia resulta de interés al demostrar que la eficacia de la CF se mantiene pese a la reducción progresiva a este fármaco inmunosupresor y en un momento en el que se está cuestionando el riesgo-beneficio del tratamiento con CFiv al aparecer alternativas terapéuticas eficaces tanto en fases de inducción como de mantenimiento y en principio, mejor toleradas¹⁴⁻¹⁶.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se estudian retrospectivamente 97 pacientes (75 mujeres), diagnosticados de LES de acuerdo a los cri-

terios del *American College of Rheumatology*¹⁷ entre 1985 y 2004. Todos fueron estudiados y tratados por nefrólogos, reumatólogos e internistas en dos hospitales de referencia de Málaga. La pauta de actuación respecto a criterios diagnósticos y terapéuticos se conformó bajo un protocolo de actuación terapéutica del *National Institute of Health* (NIH)¹⁰.

La decisión de realizar biopsia renal en el momento del diagnóstico se consideró en 90 pacientes (92,7%), por presentar alteraciones analíticas que sugerían afectación renal (proteinuria, hematuria o deterioro del filtrado glomerular). En 7 pacientes no se dispuso de biopsia por: falta de material adecuado, ausencia consentimiento o contraindicación médica. Las biopsias renales fueron realizadas localizando el polo inferior mediante ultrasonidos en tiempo real y con un dispositivo automático tipo «pistola». Se obtenían habitualmente tres cilindros que se procesaban para microscopia óptica (hematoxilina-eosina, PAS y tricrómico de Masson), inmunofluorescencia y microscopia electrónica, siendo todas las biopsias evaluadas por una única patóloga.

Todos los pacientes con afectación renal según la clasificación de la OMS¹⁸ de tipo IV, y tipos III con proteinuria nefrótica o síndrome nefrítico agudo y tipo V con proteinuria mayor de 3,5 g/día, fueron incluidos en protocolos terapéuticos con pulsos de CFiv. Los pacientes tratados entre 1985 y 1991 (n = 39) recibieron pulsos mensuales de CFiv en una pauta con intención de tratar de forma continuada durante 24 meses (Grupo A). A finales de 1991 la tendencia fue a disminuir el tiempo de exposición a la CF; de forma que los pacientes recibieron 6 pulsos de CFiv en meses consecutivos y posteriormente pulsos trimestrales con intención de tratar hasta 18 meses más, según respuesta (n = 47) (Grupo B). Finalmente, a partir de 1999 se iniciaron de forma progresiva, aunque no exclusiva, pautas de tratamiento con pulsos de 500 mg de CFiv administrados quincenalmente durante 3 meses y seguidos por azatioprina (2 mg/kg) o micofenolato mofetil (1,5 – 2,0 g/día) hasta completar 36 meses de tratamiento (n = 11) (Grupo C).

Objetivos

Lograr el control de la enfermedad de base (síntomatología clínica y datos analíticos de actividad) como punto de partida para normalizar alteraciones de la función renal como proteinuria o creatinina sérica elevadas.

Pulsos de CFiv

Los pulsos de CFiv se administraron en el hospital, siempre por la mañana a dosis iniciales de 1 g

diluido en 250 ml de salino 0,9% e infundidos en 60 min (Grupos A y B). Para reducir los riesgos de cistitis hemorrágica se administraba previamente 1.000 cc de salino en 90 min. (excepto en casos con hipertensión arterial o pacientes muy edematosos en los que se cambiaba al mismo volumen de glucosa al 5%).

Como premedicación desde 24 horas antes de los pulsos de CFiv, se aconsejaba ingerir dos litros de agua para forzar diuresis y antieméticos tipo metoclopramida 10 mg cada 8 horas y sedantes tipo lorazepam 2 mg cada 8 horas. Durante 24 horas se les animaba incrementar líquidos orales en volumen superior a 2 litros y los mismos antieméticos. En los últimos años como antiemético se ha utilizado en ocasiones ondansetrón. Ningún paciente recibió Mesna. Todos los pacientes recibieron profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol 80/400 mg/día mientras duró la prescripción de CFiv.

Las dosis sucesivas de CFiv dependían del nadir de leucocitos 7-10 días después de su administración y en general, se aumentaban un 10% (hasta un máximo de 1.600 mg/pulso) siempre que el total de leucocitos estuviera en rango normal y se reducían un 10% cuando el nadir de leucocitos no alcanzaba los 3.000 mm³. En los pacientes con insuficiencia renal se reducía la dosis inicial de CFiv a la mitad. A todos los pacientes se les instruyó sobre detección precoz de infecciones y consulta urgente ante sintomatología febril o signos de infección o sangrado.

Corticosteroides

Inicialmente se administraron 3 pulsos de 500 mg de 6-metil-prednisolona en tres días consecutivos sólo en casos con alguna de las siguientes circunstancias: a) Insuficiencia renal aguda; b) Signos de afectación sistémica grave del LES, y c) Síndrome nefrótico. A continuación todos los pacientes recibieron prednisona 1 mg/kg/día primer mes; 0,6 mg/kg/día segundo mes; 0,4 mg/kg/día tercer mes; 0,3 mg/kg/día cuarto mes; 0,25 mg/kg/día quinto mes y 0,2 mg/kg/día como dosis de mantenimiento (aprox. 15 mg/día).

Mujeres en edad fértil

Se les informó de la imposibilidad de gestación durante el tiempo de administración de ciclofosfamida y del uso algún método anticonceptivo de eficacia probada.

Remisión

Se consideró remisión completa de la nefritis lúpica al descenso de proteinuria a menos de 500 mg/día, presencia de sedimento no activo y normalización o estabilización del GFR.

Recidiva

El diagnóstico de recidiva se basó en la presencia de al menos dos alteraciones analíticas: a) Elevación de los títulos de anticuerpos anti-DNA; b) Incrementos en la proteinuria (más del 50%) y sedimento activo (más de 8 Hties. y/o 6 leucocitos por campo); c) Trastornos hematológicos (leucopenia, linfopenia, anemia), y d) Descensos en C3 y C4.

Supervivencia de función renal

Tiempo transcurrido desde el inicio de tratamiento con CFiv hasta duplicar la creatinina sérica inicial o entrada en diálisis.

Análisis estadístico

Los estadísticos resumen se expresan como media \pm desviación estándar (DE) y frecuencias absolutas y relativas. Para comparar las características basales de los tres grupos de tratamiento se utilizaron la prueba de ANOVA de un factor, en el caso de las variables cuantitativas, y la prueba de Chi cuadrado en el de las variables cualitativas. Para comparar los resultados obtenidos en los tres grupos de tratamiento con el paso del tiempo, se utilizó la prueba de ANOVA de medidas repetidas, siendo las distintas determinaciones durante el seguimiento de los pacientes (basal, 6, 18 y 24 meses) el factor intragrupos y el tipo de tratamiento (grupos A, B y C) el factor intergrupos. En el análisis se incluyeron contrastes *a priori* de tipo polinomial para valorar el perfil de los cambios analíticos con el paso del tiempo. Con objeto de valorar la importancia de las diferencias existentes entre los tres grupos al inicio del estudio, se incluyó en el modelo de análisis la interacción entre las variables tiempo y grupos de tratamiento. Para contrastar los cambios producidos en el sedimento (de activo a inactivo) con el paso del tiempo se utilizó la prueba Q de Cochran. Las funciones de supervivencia se calcularon mediante el análisis de Kaplan-Meier, utilizando la prueba de Log-rank para valorar la significación estadística. Se consideró como significativa una probabilidad de error alfa menor del 5% en pruebas para dos colas.

RESULTADOS

Una primera valoración de los tres grupos en los que se ha separado el estudio, permite evidenciar valores semejantes para edad y género (tabla I). En el grupo A, tratado con pauta larga de CFiv, el perfil de afectación renal incluía mayoritariamente pacientes con nefritis lúpica tipo IV; en cambio, los tratados en años posteriores presentaban mayor porcentaje de formas proliferativas focales y membranosas. En los índices de actividad el grupo B mostró valores significativamente inferiores respecto a los cuantificados para los grupos A y C. No se encontraron diferencias significativas intergrupos respecto a los índices de cronicidad siendo en los tres grupos cercanos a 1. La presencia de hipertensión arterial (HTA) fue más frecuente en el grupo A (74,2%) que en los grupos B y C (49,5% y 54,5 % respectivamente). El porcentaje de pacientes tratados con IECAs o ARA II ha sido progresivamente mayor según avanzaba la época de tratamiento. Las diferencias en la cantidad total de CFiv administrada han sido importantes, de forma que el grupo B recibió aproximadamente poco más de la mitad y el grupo C la quinta parte que el grupo A.

La tabla II muestra la evolución de algunos parámetros de función renal y actividad general de la enfermedad en los dos primeros años de tratamiento y seguimiento de los pacientes. A grandes rasgos, el tratamiento con CFiv consiguió normalizar los parámetros de actividad inmunológica del LES (C₃ y anti-DNA) y se pudo calificar globalmente como eficaz en el control de la nefritis lúpica en el 76,3% de los pacientes. El descenso de la creatinina en sangre y la proteinuria, se produjeron en los primeros seis meses de tratamiento, especialmente en el grupo A, estabilizándose posteriormente. El grupo A partía de concentraciones ma-

yores de creatinina al comienzo del estudio, alcanzando niveles similares a los grupos B y C a su finalización (interacción significativa entre tiempo y grupos de tratamiento; $p < 0,005$). Por el contrario, los tres grupos de tratamiento partían con proteinuria similar al inicio del estudio, pero hubo mayor normalización de dichas cifras al término del estudio en el grupo A (interacción significativa entre tiempo y grupos de tratamiento; $p < 0,05$). El sedimento cambió de activo a inactivo con el paso del tiempo en el conjunto de los pacientes tratados. En el análisis por grupos se observó también progresión a la inactividad del sedimento en los grupos A y B ($p < 0,05$) y una tendencia, aunque no significativa, en el grupo C ($p = 0,14$). Las cifras de C3 en sangre también pasaron a la normalidad en el transcurso de los 6 primeros meses, estabilizándose posteriormente. Las cifras de C4 en sangre también aumentaron con el paso del tiempo, siguiendo un perfil similar a las anteriores variables, aunque no se alcanzó la significación estadística. Los niveles de anticuerpos anti-DNA disminuyeron también en los primeros 6 meses, observándose un pequeño repunte tras su estabilización (significación estadística de los contrastes polinómicos cúbicos; $p < 0,05$).

Entre los principales efectos adversos acontecidos en este periodo de tratamiento, y de menor a mayor trascendencia, hay que destacar los gastrointestinales que padecieron, en mayor o menor intensidad, la mitad de los pacientes, aunque no fueron responsables de la suspensión de un número significativo de tratamientos con CF. Cuando los vómitos fueron intensos o duraderos, la premedicación antiemética incluía ondansetrón, sin que tengamos datos objetivos que avalen esta actuación. Otros efectos adversos como alopecia fueron siempre transitorios y sin consecuencias.

Tabla I. Características basales de los pacientes tratados

	Grupo A (n = 39)	Grupo B (n = 47)	Grupo C (n = 11)	p
Edad, (años)	29,7 ± 10,3	27,9 ± 10,0	32,1 ± 12,9	NS
Género, (M/F)	10 / 29	8 / 39	4 / 7	NS
HTA, n (%)	29 (74,2)	23 (49,5)	6 (54,5)	NS
Tratº IECAs / ARA-II, n (%)	8 (20,5)	15 (31,9)	6 (54,5)	0,05
Biopsia Tipos III / IV / V (OMS)	5/ 32 / 1	11 / 23 / 7	4 / 2 / 5	0,05
Índice de actividad (Austin ³⁰)	10,5 ± 3,3	8,2 ± 3,2	11,7 ± 0,6	0,01
Índice de cronicidad (Austin ³⁰)	1,1 ± 1,3	0,9 ± 0,9	0,0 ± 0,0	NS
CFiv administrada (g)	15,1 ± 9,0	8,5 ± 3,5	3,0 ± 0,0	0,00

* Significación estadística intergrupos tras aplicar las pruebas de ANOVA, Kruskal Wallis o χ^2 ($p < 0,05$).

M: Masculino; F: Femenino; HTA: Hipertensión arterial.

IECA: Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

ARA-II: Bloqueantes receptores angiotensina II.

CFiv: ciclofosfamida intravenosa.

En la tabla III se reflejan otras complicaciones notables que padecieron los pacientes de esta serie. La mayoría de las infecciones fueron bacterianas. Las neoplasias diagnosticadas fueron tres: mama, miometrio y linfoma no-Hodgkin. Quince pacientes pre-

sentaron necrosis avascular en cabeza de fémur (dos también en cabeza humeral) precisando todos ellos remplazamiento protésico.

El número de mujeres con alteraciones menstruales persistentes tras el tratamiento que se calificaron

Tabla II. Modificaciones analíticas observadas tras la administración de pulsos de CFiv incluyendo las determinaciones basal (b), a los 6 y 18 y 24 meses de seguimiento

	Crs (mg/dl) ❖❖❖#	Proteinuria g/día ❖❖#Δ♣	C3 (mg/dl) ❖#	C4 (mg/dl) *	1/anti-DNA ❖φ
Grupo A _b	1,77 ± 1,06	6,19 ± 4,31	52 ± 22	13 ± 10	174 ± 166
Grupo B _b	1,22 ± 0,85	4,43 ± 3,17	50 ± 22	9 ± 4	171 ± 165
Grupo C _b	0,91 ± 0,23	5,43 ± 3,37	70 ± 23	10 ± 2	113 ± 125
Total _b	1,43 ± 0,96	5,23 ± 3,74	52 ± 23	10 ± 7	166 ± 160
Grupo A ₆	1,15 ± 0,60	1,86 ± 1,99	80 ± 20	16 ± 7	41 ± 74
Grupo B ₆	0,92 ± 0,36	1,61 ± 1,73	85 ± 30	16 ± 9	58 ± 84
Grupo C ₆	0,86 ± 0,21	2,87 ± 2,55	82 ± 25	15 ± 4	23 ± 32
Total ₆	1,01 ± 0,48	1,82 ± 1,93	83 ± 25	16 ± 8	49 ± 77
Grupo A ₁₈	1,15 ± 0,73	0,92 ± 1,68	85 ± 18	16 ± 6	49 ± 102
Grupo B ₁₈	0,85 ± 0,37	1,28 ± 1,46	85 ± 29	15 ± 14	72 ± 97
Grupo C ₁₈	1,10 ± 0,61	1,77 ± 1,80	97 ± 60	27 ± 31	28 ± 65
Total ₁₈	1,00 ± 0,50	1,18 ± 1,58	86 ± 30	17 ± 15	60 ± 96
Grupo A ₂₄	1,09 ± 0,63	0,79 ± 1,76	91 ± 26	19 ± 11	38 ± 84
Grupo B ₂₄	0,95 ± 0,45	2,08 ± 3,65	81 ± 27	14 ± 9	79 ± 116
Grupo C ₂₄	1,17 ± 0,54	3,22 ± 4,00	88 ± 38	19 ± 10	58 ± 128
Total ₂₄	1,00 ± 0,54	1,66 ± 3,13	85 ± 28	16 ± 10	64 ± 108

Análisis estadístico mediante ANOVA de medidas repetidas al inicio y a los 6, 18 y 24 meses de seguimiento. La variable grupo de tratamiento se incluyó como factor intersujetos.

❖ Significación en los contrastes intragrupos (p < 0,05).

❖ Significación de los contrastes entre grupos (p < 0,05).

*Interacción entre variable tiempo y grupo (p < 0,05).

#Significación en el contraste intragrupo a priori polinomial cuadrático (p < 0,05).

ΔLos pacientes tratados con IECAs / ARA II presentaron mayor descenso de la proteinuria durante el seguimiento (p < 0,05).

♣ El sedimento pasó de activo a inactivo con el paso del tiempo en el conjunto de los pacientes tratados (p < 0,05) En el análisis por grupos se observó progresión a la inactividad del sedimento en los grupos A y B (p < 0,05) y una tendencia similar en el grupo C (p = 0,14).

φSignificación en el contraste intragrupo a priori polinomial cúbico (p < 0,05).

Tabla III. Principales efectos adversos que han presentado los pacientes de cada uno de los grupos tratados con CFiv

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	p
Herpes zoster, n (%)	5 (12,8)	5 (10,6)	1 (9,0)	
Neumonía bacteriana, n (%)	1 (2,5)	2 (4,2)*	1 (9,0)	NS
Infección tracto urinario, n (%)	8 (20,5)	7 (14,8)	3 (27,0)	
Sepsis, n (%)	0	1 (2,1)	0	
Necrosis ósea avascular, n (%)	8 (20,5)	6 (12,7)	1 (9,0)	0,05
Menopausia prematura, n (%)	9 (31,0)	4 (10,2)	0	0,02
Cistitis hemorrágica, n (%)	0	0	0	-
Neoplasia, n (%)	1 (2,5)	2 (4,2)	0	NS

* Una tuberculosa.

de menopausia precoz fue de 9 (31,0%) en el Grupo A; 4 (10,2 %) en el grupo B y ninguna en el grupo C ($p = 0,02$).

La tabla IV resume la situación clínica de todos los pacientes tratados al cierre del estudio o éxitus. En relación con las recidivas acreditadas, se contabilizaron un total de 47 episodios de recidivas sin diferencias porcentuales entre los tres grupos. El 54,5% de todos los episodios de recidiva tuvieron lugar en los dos primeros años tras finalizar la administración de CFiv.

La supervivencia de los pacientes en los tres grupos de tratamiento no mostró diferencias significativas (fig. 1) (Log-rank: 1,15; $p = 0,56$), siendo del 95% (IC 95%: 99%-90%) a los 5 años; del 92% (IC 95%: 98%-85%) a los 10 años y del 84% (IC 95%:

94%-74%) a los 15 años, respectivamente. Nueve pacientes fallecieron, siete por causas cardiovasculares (cardiopatía isquémica en seis y una miocardiopatía dilatada y pericarditis) y dos infección (sepsis CMV y pancreatitis-peritonitis polimicrobiana).

La probabilidad de mantener concentraciones de creatinina sérica en rango normal o inferior al doble de la basal fue del 92% (IC 95%: 98%-86%) a los 5 años; del 72% (IC 95%: 84%-60%) a los 10 años y del 66% (IC 95%: 78%-54%) a los 15 años, respectivamente (fig. 2), sin detectarse diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento (prueba de Log-rank: 1,56; $p = 0,46$).

En el análisis multivariante de regresión de riesgos proporcionales de Cox, en el que se incluyó como variable predictora principal el grupo de tra-

Tabla IV. Situación clínica de todos los pacientes tratados al cierre del estudio

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	p
Función renal	Cr sérica normal o inferior al doble de la basal	24	39	10
	IRC con Cr sérica mayor del doble de la basal	3	4	1
	Hemodiálisis	8	2	0
Evolución	Trasplantados	2	1	0
	Perdidos	2	1	0
	Éxitus			
	- Cardiovasculares	3	4	-
	- Infección	1	1	-
Brotos, n (%)		19 (49)	23 (49)	5 (45)

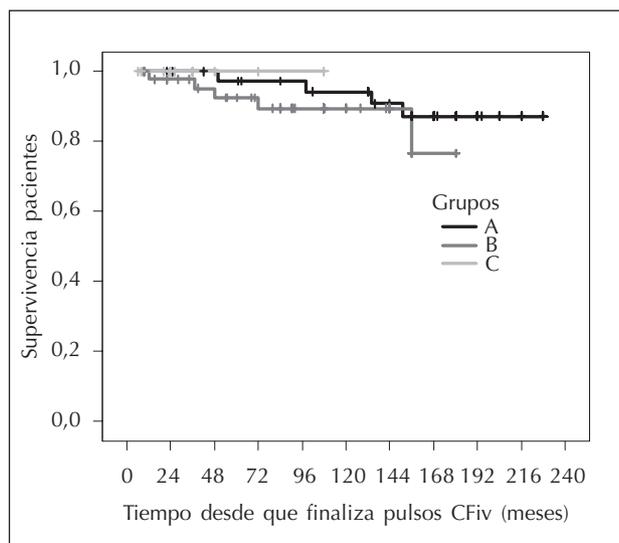


Fig. 1.—Supervivencia de pacientes según las diferentes pautas de administración de CFiv (Log rank = 1,15, $p = NS$).

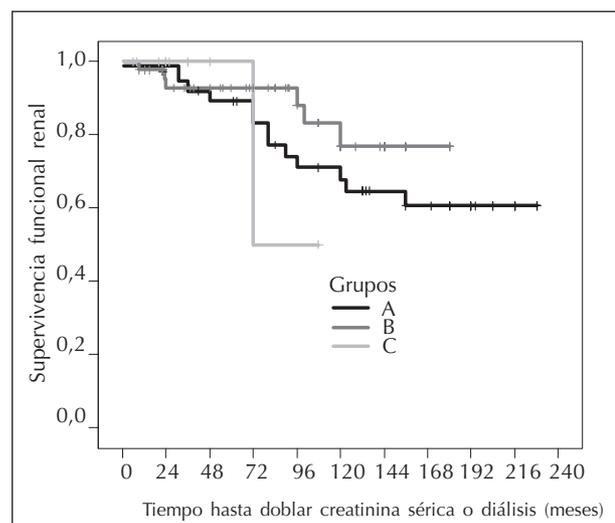


Fig. 2.—Supervivencia función renal. Pacientes en cada uno de los tres grupos que mantienen Crs normal o menor del doble de la basal y no han llegado a tratamiento con diálisis. Log rank = 1,56, $p = NS$.

modo homogéneo entre los tres grupos (creatinina sérica basal, tipo histológico de la nefritis, índice de actividad histológico de Austin y tratamiento con IECAs /ARA II, ni la proteinuria que no mostraba diferencias basales) influyeron en la supervivencia de los pacientes ni en la supervivencia de la función renal (datos no mostrados). Finalmente, el índice histológico de cronicidad (RR: 2,5; IC 95%: 1,4-4,3) y en menor medida el índice histológico de actividad (RR: 1,4; IC 95%: 0,95-1,9) determinaron la evolución hacia la insuficiencia renal aunque ninguno de ellos influyó en la supervivencia global de los pacientes.

DISCUSIÓN

El tratamiento con ciclofosfamida en pacientes con nefritis lúpica comienza a tener relevancia en la década de los años 70 con los estudios realizados en la Clínica Mayo¹⁹, en un principio por vía oral y siempre asociado a esteroides. Las pautas y combinaciones de fármacos fueron en los inicios muy diversas²⁰, en ocasiones combinadas o seguidas de azatioprina en un intento de disminuir toxicidad. Más adelante, se inició la sustitución de CF oral por pulsos intermitentes de CFiv, siendo la experiencia de los estudios del NIH los más concluyentes sobre las ventajas a largo plazo respecto a la menor evolución hacia insuficiencia renal y menores recidivas¹⁰. A partir de estas experiencias, la administración de CFiv en pulsos mensuales junto con esteroides orales queda propuesta como la combinación más eficaz para controlar la progresión de la nefritis lúpica²¹.

El uso de pulsos de CFiv ha sido el tratamiento de primera elección en casos de nefritis lúpica grave²². Esta experiencia de 20 años en el empleo de CFiv en pacientes con nefritis lúpica ha sido paralela a la tendencia general a utilizar dosis cada vez menores de CFv²³, buscando máximo beneficio y mínimo riesgo. Esta revisión pretende transmitir unos resultados globalmente satisfactorios antes de cerrar lo que podría haber sido la mejor etapa de tratamiento inmunosupresor a pacientes con nefritis lúpica grave.

La realización casi constante de biopsia renal en esta amplia serie, coincide con la práctica habitual de los nefrólogos en España, al ser la glomerulonefritis lúpica la primera de las nefropatías secundarias biopsiadas²⁴. De este modo objetivo se puede acreditar la severidad de la lesión renal y poder plantear con rigor el consentimiento informado para el tratamiento con CFiv. La nueva clasificación de afectación renal en el lupus que amplía los subtipos III

y IV al encuadrar mejor los cambios predominantes de carácter segmentario o global^{25,26} podría facilitar interpretaciones futuras sobre respuestas terapéuticas o pronóstico de la función renal. Además del diagnóstico inicial, la biopsia renal tiene gran interés en situaciones de insuficiencia renal aguda²⁷ y siempre que exista incertidumbre sobre la actitud terapéutica. Con este enfoque se resuelve mejor si la medicación inmunosupresora debe ser mantenida, incrementada o suspendida^{28,29}.

La diferencia entre los tipos de nefritis lúpica incluidos en este trabajo en los años 90 ó 2000 atiene al mejor conocimiento y mayor confianza adquirida en el empleo de la CFiv, circunstancia que condicionó la admisión de pacientes con tipos de nefritis lúpica proliferativa focal o membranosa que en periodos previos, no habían sido contemplados.

Los bajos valores en los índices de cronicidad de esta serie se explican por ser todos pacientes recién diagnosticados y tratados en su primer brote. Es posible que esta circunstancia haya influido positivamente en la buena respuesta a los pulsos de CFiv. Su valor pronóstico parece superior al reportado para los índices de actividad ya que para valores superiores a 3, la posibilidad de regresión de las lesiones es considerablemente menor^{30,31} confirmándose en nuestra serie que el RR hacia insuficiencia renal crónica se relacionó con el índice histológico de cronicidad.

A lo largo de los años, las dosis de CFiv totales han sido progresivamente menores y en cualquier caso, ajustadas a la experiencia y a la prudencia, teniendo presente que tratamientos relativamente cortos de CFiv podrían asociarse a mayor número de recidivas y, tratamientos prolongados, serían responsables de mayores efectos adversos. El principal cambio se produjo cuando se redujo la duración del ahora llamado periodo de inducción desde 24 a 6 meses facilitando esta modificación la división del total de esta muestra en los grupos A y B.

A finales de 1991 los pacientes recibían dosis trimestrales adicionales durante 12-18 meses, en una fase que ahora llamamos de mantenimiento y que busca consolidar los efectos conseguidos con dosis de CFiv mayores administradas en la fase de inducción y evitar las recidivas. En los últimos cinco años se ha propuesto reducir todavía más el tiempo de administración de la CFiv o incluso sustituirlo en la fase de mantenimiento por otros fármacos como azatioprina o micofenolato mofetil, de eficacia similar y mayor seguridad, buscando un principio irrenunciable de disminuir complicaciones y esa filosofía, se aplicó a los pacientes incluidos en nuestro grupo C. En cualquier caso, la duración óptima del tratamiento con CFiv en la nefritis lúpica así como las dosis es en la actualidad asunto controvertido.

Los beneficios logrados en esta serie respecto a la función renal han sido notables en la reducción de la proteinuria y normalización de la creatinina sérica. Las diferentes pautas de CFiv han conseguido importantes y significativos descensos en proteinuria de 24 horas. Una mayoría de los pacientes alcanzaron remisión completa con proteinuria inferior a 500 mg/día y sedimento no activo. Sin embargo, cierto grado de proteinuria alrededor de 1 g/día ha sido una constante en muchos pacientes, sobre todo en los tipo V (OMS). Cuando esta proteinuria no se asoció a microhematuria y los controles serológicos del LES no mostraron actividad, se interpretó como secundaria al proceso de cicatrización glomerular tras la agresión inflamatoria aguda. Parece evidente que, en lo que respecta a la proteinuria, cuanto menor mejor y, en este sentido, la administración continuada de fármacos IECA o ARA-II solos o combinados, debe ser contemplada según tolerancia, en la mayoría de los pacientes con nefritis lúpica que presentan alteraciones de la función renal^{32,33}. El descenso de proteinuria alcanzado fue significativamente mayor en aquellos pacientes tratados con IECAs o ARA II independientemente del grupo terapéutico, si bien hay que reseñar que los pacientes que recibieron estos fármacos presentaban mayor proteinuria.

Dentro de los objetivos primordiales cuando se planifica una terapia con inmunosupresores en pacientes con LES el principal es lograr la supervivencia del paciente. Evidentemente la CFiv es un tratamiento agresivo, tanto como lo es la enfermedad lúpica y las lesiones secundarias en órganos importantes como el riñón. Esta experiencia con pulsos de CFiv a lo largo de 20 años muestra que es un tratamiento eficaz, que preserva la vida, que mantiene la creatinina sérica estable o en rango normal, que baja la proteinuria y cesa el sedimento activo y que el precio que hay que pagar por lograr estos objetivos puede ser asumible teniendo en cuenta la relación riesgo-beneficio.

Sin embargo, no todas las series se han encontrado con resultados tan evidentes. En esas diferencias participan otros factores que van desde los socioeconómicos a los étnicos^{34,35}. Así, desacuerdos entre efectos adversos tras pulsos de CFiv entre series de pacientes norteamericanos *versus* europeos o asiáticos, han sido puestas de manifiesto en algunos estudios. Incluso dentro del un mismo país como EE UU, idénticas pautas de pulsos con CFiv han desarrollado efectos secundarios muy distintos según el perfil sociodemográfico de los pacientes incluidos. Este es uno de los aspectos controvertidos que han desatado polémicas respecto al tratamiento con CFiv³⁶. El seguimiento que estos pacientes deben

tender a prevenir complicaciones infecciosas o detectar precozmente las tumorales y también para minimizar riesgos de toxicidad sobre otros aparatos, es un aspecto de gran trascendencia y que puede en ausencia de otras variables, marcar diferencias.

Desde un punto de vista general, esta experiencia confirma que los pacientes tratados en este amplio periodo con alguno de los tres protocolos expuestos, alcanzan una excelente supervivencia global y una mayoría (83%) conserva función renal propia sin diálisis ni trasplante. Respecto a la toxicidad gonadal fueron notables los efectos adversos de la pulsoterapia con CFiv, siendo la dosis total de CF lo que determina la toxicidad ovárica independientemente de que la administración haya sido oral o intravenosa³⁷. Alteraciones menstruales transitorias o instauración de la menopausia de forma prematura son complicaciones trascendentes al empeorar la calidad de vida y obstaculizar gestaciones una vez alcanzada la remisión de la enfermedad y condicionan mayor grado de osteopenia y riesgo cardiovascular^{38,39}. En esta línea no se debe olvidar indicar a pacientes lúpicos tratamientos concomitantes con estatinas, suplementos de calcio oral e inhibidores angiotensina II / bloqueantes ARA II. El uso de bifosfonatos podría aportar ventajas de interés.

La preocupación por las infecciones ha supuesto una constante. Las virales más graves han sido las del grupo herpes, algunas con gran virulencia y dolorosas secuelas. Infecciones tipo neumonía han sido proporcionalmente menores y con buena respuesta al tratamiento. Globalmente se puede decir que la incidencia de complicaciones infecciosas ha sido baja, aspecto discordante con otros estudios^{4,40}. Es ahí donde tratamientos alternativos con micofenolato mofetil que parecen eficaces tanto inducción como en mantenimiento y con menores efectos adversos^{14-16,41} van a tener cada vez mayor relevancia. Por ello, el futuro deberá tender a incluir o consolidar terapias con diferentes mecanismos de acción para que, empleando dosis más reducidas de cada una de ellas, logren máximo beneficio con menores efectos adversos tanto a corto como a largo plazo.

Una preocupación habitual cuando se tratan pacientes con LES y NL grave es la posibilidad de recidiva de la enfermedad, como detectarla precozmente y como tratarla. Lo habitual es que suceda en los meses de menor inmunosupresión, sin embargo, no son excepcionales las recurrencias ciertamente tardías^{42,43}. La incidencia de estas recidivas oscila entre 27 y 66% según diferentes estudios⁴⁴. Entre esta horquilla han estado las de la presente serie. Cuando estas recidivas son de leve intensidad, a veces con matices e incertidumbre, un sencillo incremento de corticoides puede ser suficiente. En

otras ocasiones, administrar otros inmunosupresores es la norma⁴⁵. En el pasado, nuestro grupo recurrió en mayor medida a pulsos adicionales de CFiv. En el presente, la utilización de azatioprina o micofenolato mofetil para controlar recurrencias en casos previamente tratados con CFiv, parece lo más apropiado en base al perfil de tolerancia puesto de manifiesto en diversos estudios⁴⁶. Para las formas membranosas que habitualmente remiten en menor medida con CFiv, la experiencia con ciclosporina, recogida en algunas series, ha conseguido remisiones en pacientes refractarios a los pulsos de CFiv⁴⁷.

En conclusión, esta experiencia con pulsos de CFiv ha sido efectiva como terapia en pacientes con LES y NL grave. La evolución hacia pautas de administración más personalizadas con menores dosis acumulativas de CF ha conseguido unos índices elevados de remisión, de supervivencia de pacientes y de preservación de la función renal. Los efectos adversos que se han presentado como consecuencia de la inmunosupresión se pueden calificar como tolerables dentro del planteamiento riesgo-beneficio. Es el momento de reflexionar sobre el presente y futuro de la CFiv⁴⁸. En cualquier caso, el tratamiento con pulsos de CFiv se mantiene como la primera opción para nuevos pacientes con nefritis lúpica severa. Sin embargo y mientras se consolidan otras alternativas, los pacientes con nefritis moderadas y buena función renal⁴⁹ podrían beneficiarse de pautas inmunosupresoras que proporcionen la misma eficacia que los pulsos de CFiv y mejor perfil de seguridad.

BIBLIOGRAFÍA

- Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, Aydintug AO, Chwalinska-Sadowska H, De Ramón E, Fernández-Nebro A, Galeazzi M, Valen M, Mathieu A, Houssiau F, Caro N, Alba P, Ramos-Casals M, Ingelmo M; Hughes GR: European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine* (Baltimore) 82: 299308, 2003.
- Frutos MA, Calvar C, Valera A, Cabello M y López de Novales E. Insuficiencia renal aguda en la nefritis lúpica. *Nefrología* 12: 140-146, 1992.
- Arce-Salinas CA, Villa AR, Martínez-Rueda JO, Muñoz L, Cardiel MH, Alcover-Valera J, Alarcón-Segovia D. Factors associated with chronic renal failure in 121 patients with diffuse proliferative lupus nephritis: a case-control study. *Lupus* 4: 197-203, 1995.
- Fiehn C, Hajjar Y, Mueller K, Waldherr R, Ho AD, Andrassy K. Improved clinical outcome of lupus nephritis during the past decade: importance of early diagnosis and treatment. *Ann Rheum Dis* 62: 435-439, 2003.
- Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 10: 413-424, 1999.
- Lewis EJ, Schwartz MM. Pathology of lupus nephritis. *Lupus* 14: 31-38, 2005.
- Ginzler EM, Moldovan I. Systemic lupus erythematosus trials: successes and issues. *Curr Opin Rheumatol* 16: 499-504, 2004.
- Balow JE. Clinical presentation and monitoring of lupus nephritis. *Lupus* 14: 25-30, 2005.
- Gil CM, Rivera F, Crespo A, Egea JJ, Gil MT, Olivares J. Evolución de la nefritis lúpica grave tratada con ciclofosfamida parenteral y esteroides orales. *Nefrología* 19: 514-521, 1999.
- Austin HA 3rd, Klippel JH, Balow JE, le Riche G, Steimber AD, Plotz PH, Decker JL. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 314: 614-619, 1986.
- Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastián GD, De Ramón E, Danielli MG, Abramovicz D, Blockmans D, Mathieu A, Direskenelli H, Galleazi M, Gul A, Levy Y, Petera P, Popovic R, Petrovic R, Sinico RA, Cattaneo R, Font-Depresseux G, Cosyns JP, Cervera R. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial. A randomized trial of low-dose versus high dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 46: 2121-2131, 2002.
- Frutos MA, Rivilla A, García I, Burgos D, Valera A, Martín-Reyes G, Cabello M, López de Novales E. Tratamiento con ciclofosfamida intravenosa del lupus eritematoso sistémico severo. *Nefrología* 10: 88-93, 1990.
- Mok CC, Ho CT, Siu YP, Chan KW, Kwan TH, Lau CS, Wong RW, Au TC. Treatment of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis: a comparison of two cyclophosphamide-containing regimens. *Am J Kidney Dis* 38: 256-264, 2001.
- Chan TM, Li FK, Tang CS, Wong RW, Fang GX, Ji YL, Lau CS, Wong AK, Tong MK, Chan KW, Lai KN. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 343: 1156-1162, 2000.
- Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O'Nan P, Roth D. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 350: 971-980, 2004.
- Ginzler E, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, Petri M, Gilkeson GS, Wallace DJ, Weisman MH, Appel GB. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 353: 2219-2228, 2005.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 40: 1725, 1997.
- Churg J, Sobin LH. Lupus nephritis. En: Churg J, Sobin LH eds.: *Renal disease, classification and atlas of glomerular diseases*. New York, NY, Igaku-Shoin, 1982, p. 127-149.
- Donadio JV Jr, 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.
- 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 Rheum* 34: 945-950, 1991.
- Austin HA, Boumpas DT. Treatment of lupus nephritis. *Semin Nephrol* 16: 527-535, 1996.
- Frutos MA. Nefritis lúpica: tratamientos para hoy y mañana. *Nefrología* 21: 4-5, 2001.
- Boumpas DT, Austin HA, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH, Balow JE. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 340: 741-745, 1992.
- Rivera F, López-Gómez JM, Pérez-García R. Spanish Registry of Glomerulonephritis. Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney Int* 66: 898-904, 2004.

M. A. FRUTOS y cols.

25. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, Balow JE, Bruijn JA, Cook T, Ferrario F, Fogo AB, Ginzler EM, Hebert L, Hill G, Hill P, Jennette JC, Kong NC, Lesavre P, Lockshin M, Looi LM, Makino H, Moura LA, Nagata M. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 65: 521-30, 2004.
26. Mittal B, Rennke H, Singh AK. The role of kidney biopsy in the management of lupus nephritis. *Curr Opin Nephrol Hypert* 14: 1-8, 2005.
27. Frutos MA, Cabello M, Valera A, Aranda P, González-Molina M, Martínez-González JM, Ramos B, Ruiz A, Martínez-González JL y López de Novales E.: Nefritis lúpica: Estudio clínico y evolución de 18 pacientes con insuficiencia renal. *Nefrología* 4: 205-210, 1984.
28. Esdaile JM, Joseph L, MacKenzie T, Kashgarian M, Hayslett JP. The pathogenesis and prognosis of lupus nephritis: information from repeat renal biopsy. *Sem Arthr Rheum* 23: 135-148, 1993.
29. Ponticelli C, Moroni G. Renal biopsy in lupus nephritis: what for, when and how often. *Nephrol Dial Transpl* 13: 2452-2454, 1998.
30. Austin HA III, Muenz LR, Joyce KM. Prognostic factors in lupus nephritis. Contributions of renal histological data. *Am J Med* 75: 382-391, 1983.
31. Schwartz MM, Lan SP, Bernstein J, Hill GS, Holley K, Lewis J. Irreproducibility of the activity and chronicity indices limits their utility in the management of lupus nephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis* 21: 374-377, 1993.
32. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomized controlled trial. *Lancet* 361: 117-124, 2003.
33. Luño J. Efecto del tratamiento combinado con IECAs y ARAs sobre la proteinuria y función renal en pacientes con glomerulonefritis crónica. *Nefrología* 22 (Supl. 2): 41-43, 2002.
34. Dooley MA, Hogan S, Jennette C, Falk R. Cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: poor renal survival in black Americans. *Kidney Int* 51: 1188-1995, 1997.
35. Barr RG, Seliger S, Appel G, Zuniga R, D'agati V, Salmon J, Radhakrishnan J. Prognosis in proliferative lupus nephritis: the role of socio-economic status and race/ethnicity. *Nephrol Dial. Transplant* 18: 2039-2046, 2003.
36. Balow JE, Austin HA. III. Maintenance Therapy for Lupus Nephritis - Something Old, Something New. *N Engl J Med* 350: 1044-1046, 2004.
37. Mok CC, Ying KY, Ng WL, Lee KW, To CH, Lau CS, Sing Wong RW: Long-term outcome of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with cyclophosphamide. *Am J Med* 119: 355.e26-355.e33, 2006.
38. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, Crow MK, Schwartz JE, Paget SA, Deveaux RB, Salmon JE. Prevalence and Correlates of Accelerated Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 349: 2399-2406, 2003.
39. Park JC, Park YB, Jung SY, Chung IH, Choi KH, Lee SK. Risk of Ovarian Failure and Pregnancy Outcome in Patients With Lupus Nephritis Treated With Intravenous Cyclophosphamide Pulse Therapy. *Obst Gynecol Survey* 60: 148-150, 2005.
40. Kang I, Park SH. Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies. *Curr Opin Rheumatol* 15: 528-534, 2003.
41. Álvarez L, Gil CM, Jiménez del Cerro LA, Olivares J, Rivera F. Micofenolato mofetil en la nefritis lúpica. *Nefrología* 22: 24-32, 2002.
42. Moroni G, Greloni, GC, Ponticelli C. Late recurrence of lupus nephritis after long-term clinical remission. *Nephrol Dial Transplant* 16: 849-852, 2001.
43. Carlavilla A, Gutiérrez E, Ortuño T, Morales E, González E, Praga M. Relapse of lupus nephritis more than 10 years after complete remission. *Nephrol Dial Transplant* 20: 1994-1998, 2005.
44. Mok CC, Ying KY, Tang S y cols: Predictors and outcome of renal flares after successful cyclophosphamide treatment for diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthr Rheum* 50: 2559-2568, 2004.
45. Sidiropoulos PI, Kritikos HD, Boumpas DT. Lupus nephritis flares. *Lupus* 14: 49-52, 2005.
46. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from the long term follow up of the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum* 50: 3934-3940, 2004.
47. Frutos MA, González Molina M, Aranda P, Cabello M, Martín-Reyes G, Valera A, Ramos B, Ruiz A, López de Novales E. Ciclosporina en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico grave. *Nefrología* 7: 396-400, 1987.
48. Mok, CC. Cyclophosphamide for Severe Lupus Nephritis: Where Are We Now? *Arthritis Rheum* 50: 3748-3750, 2004.
49. McCune WJ. Mycophenolate mofetil for lupus nephritis. *N Engl J Med* 353: 2282-2284, 2005.