

Nefritis lúpica: estudio clínico y evolución de 18 pacientes con insuficiencia renal

M. A. FRUTOS, M. CABELLO, A. VALERA, P. ARANDA, M. GONZALEZ-MOLINA, J. M. MARTINEZ-GONZALEZ, B. RAMOS, A. RUIZ, J. L. MARTINEZ-GONZALEZ y E. LOPEZ DE NOVALES.

Servicio de Nefrología. Ciudad Sanitaria Carlos Haya. Málaga.

RESUMEN

Se estudia el curso clínico de 18 pacientes diagnosticados de lupus eritematoso sistémico (LES) que durante su evolución desarrollaron parámetros de insuficiencia renal mantenida (IR).

El intervalo entre la aparición de los primeros síntomas de LES y la presentación de IR fue de 45,5 meses. La primera biopsia renal evidenció GN proliferativa difusa en 11 pacientes.

El intervalo entre la aparición de los primeros datos analíticos de IR y la «muerte renal» estuvo entre 0 y 18 meses, practicando tratamiento con diálisis en 9 pacientes (50 %). Tres pacientes recuperaron función renal tras períodos variables en diálisis, estableciéndose en 2 relación con un adecuado control tensional y en uno con el descenso en la actividad inmunológica de la enfermedad base.

La IR empeoró coincidiendo con embarazo en 2 pacientes y con alteraciones cardiovasculares, fundamentalmente hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca en 6 y 4 pacientes, respectivamente. La mortalidad en este grupo de pacientes con IR y LES fue elevada, falleciendo 8 pacientes: 4 durante el tratamiento con diálisis y otros 4 con insuficiencia renal terminal antes de iniciar el tratamiento.

Tres pacientes continúan en tratamiento dialítico con buena tolerancia y prácticamente asintomáticos, estando a la espera de recibir trasplante renal. Se concluye que la incidencia de IR en el curso de LES es frecuente y que conduce a formas terminales con gran rapidez. No se debería insistir demasiado en tratamientos con inmunosupresores en presencia de insuficiencia renal avanzada dada la elevada morbilidad y mortalidad, no retrasando la indicación de diálisis.

Palabras clave: Lupus eritematoso sistémico. Nefritis lúpica. Hemodiálisis en LES. Recuperación función renal en LES.

LUPUS NEPHRITIS CLINICAL COURSE OF 18 PATIENTS WITH RENAL FAILURE

SUMMARY

The purpose of this study was to evaluate the clinical course of 18 patients with systemic lupus erythematosus (SLE) who developed renal failure (RF) during the evolution of the disease. The interval between the first symptoms of SLE and the appearance of RF was 45.5 months. In 11 patients the first renal biopsies showed proliferative diffuse glomerulonephritis. The interval from the first biochemical evidence of RF to «renal death» was between 0 and 18 months; treatment with dialysis was started in nine patients (50 %). Recovery from renal failure and discontinuation of dialysis was achieved in three patients, two by sustained control of blood pressure and the other after a return towards normal of immunological parameters of SLE.

The rate of renal failure became worse after pregnancy in two patients and du-

Recibido: 10 de noviembre de 1983.
En forma definitiva: 27 de enero de 1984.
Aceptado: 1 de febrero de 1984.
Correspondencia: Dr. Miguel A. Frutos Sanz.
Servicio de Nefrología.
Ciudad Sanitaria Carlos Haya.
Málaga.

ring the course of cardiovascular complications, mainly hypertension and cardiac failure in six and four patients respectively.

The mortality rate was high, 8 patients died, four during dialysis treatment and the other four before the commencement of dialysis. Three patients are under dialysis treatment without SLE symptoms and awaiting a kidney transplant.

We conclude that renal failure in patients with SLE is frequent, especially in those with proliferative glomerulonephritis, and progresses to the terminal stages very fast. We think that it is not advisable to insist on immunosuppressive therapy in the face of an advanced state of renal failure, in order to avoid the great morbidity and mortality rates, and that dialysis treatment, should not be delayed.

Key words: Systemic lupus erythematosus. Lupus nephritis. Recovery renal function. Discontinuation of dialysis.

INTRODUCCION

La afectación renal es una de las complicaciones más importantes que se presentan en la evolución de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). Su incidencia, a los 5 años de evolución, oscila entre el 40-75 % según los criterios aplicados¹⁻⁴ y entre el 3 y 6 % resulta ser el hallazgo principal para el diagnóstico de la enfermedad⁵.

La predisposición hacia el desarrollo de insuficiencia renal (IR) puede sospecharse mediante la valoración de datos clínicos y analíticos contribuyendo a perfilar un pronóstico^{6,7}. Por otro lado, la poca eficacia de las terapéuticas convencionales hace que un considerable número de pacientes con LES e IR precisen en su evolución tratamiento con diálisis⁸⁻¹⁰.

A lo largo de los últimos años, diferentes autores han modificado los criterios iniciales que desaconsejaban la integración de los enfermos con LES e IR avanzada en un programa de diálisis crónica¹¹, publicándose trabajos que hacen referencia a la buena tolerancia y con supervivencias en diálisis equiparables a otros pacientes con diferentes nefropatías de base¹²⁻¹⁴ o discretamente inferiores¹⁵. En un intento de valorar los factores que conducen a un deterioro de la función renal en enfermos con LES, se han revisado exhaustivamente las historias de 18 pacientes con nefropatía lúpica e IR, estudiados en nuestro servicio durante los 5 últimos años, a fin de valorar los factores que conducen a un deterioro de la función renal en el lupus, la morbilidad y mortalidad en estados de IR avanzada y la evolución durante el tratamiento con diálisis.

PACIENTES Y METODOS

Desde enero de 1978 a diciembre de 1982 han sido diagnosticados en este hospital 38 pacientes de LES. En el presente trabajo se estudian 18 pacientes, 16 de sexo femenino y 2 del masculino, con edades comprendidas entre 13 y 54 años, media 28,6 años, diagnosticados de LES y que presentaron en el momento de la biopsia o en el curso de su evolución parámetros de IR mantenida. Todos los pacientes reunían los criterios clínicos para el diagnóstico de LES, tal como los define la American Rheumatism Association^{16,17}, y presentaban además hipocomplementemia con títulos elevados de anticuerpos antinucleares

(ANA). En los estudiados más recientemente se valoró, además, la presencia de anticuerpos anti-DNA nativo según el método de inmunofluorescencia indirecta sobre *Crithidia lucillae*¹⁸. La confirmación histológica de nefritis lúpica se obtuvo en 14 de los 18 pacientes, estudiándose un total de 21 biopsias renales. Se consideró la existencia de IR cuando la creatinina sérica subió por encima de 1,5 mg/dl. y/o el aclaramiento de creatinina fue inferior a 50 ml/min. de forma mantenida, en ausencia de factores funcionales potencialmente reversibles.

El tratamiento que han recibido no ha sido uniforme hasta 1979, desde cuando está en marcha un protocolo de estudio prospectivo que, en resumen, administra esteroides sólo cuando presentan signos de alteración renal y sustrato morfológico de GN mesangial, proliferativa focal o difusa sin síndrome nefrótico, con o sin afectación de la función renal, y esteroides más inmunosupresores y plasmaféresis para los que, independientemente de la forma histológica, presenten un brusco deterioro de la función renal en el seno de un brote de LES.

Cuando la IR alcanza estadios terminales se procede a una suspensión gradual de esteroides e inmunosupresores, iniciando terapéuticas con diálisis cuando el filtrado glomerular baja de 10 ml/min., momento considerado como muerte renal.

RESULTADOS

En el momento del diagnóstico de LES, 10/18 pacientes presentaban IR y 12/18 síndromes nefrótico. En 12 pacientes se objetivaron cifras tensionales elevadas, siendo preciso administrar medicación hipotensora.

El intervalo entre el comienzo de la sintomatología LES y el hallazgo de IR fue de 45,5 meses. El estudio de las primeras biopsias renales evidenció en 11 afectación encuadrable dentro de GN proliferativa difusa, una lesión mínima, en otro GN proliferativa focal y en el último GN membranosa; 4 pacientes no se biopsiaron. Los valores de algunos parámetros analíticos al diagnóstico de IR quedan resumidos en la tabla I.

El intervalo entre la aparición de IR y la «muerte renal» estuvo entre 0 y 18 meses (media 6,5 meses).

La IR evolucionó hacia formas terminales subsidiarias de tratamiento con diálisis en 9 (50 %), practicando en 4 hemodiálisis, en 2 diálisis peritoneal y en 3 ambas modalidades.

Tres pacientes recuperaron función renal tras períodos variables de diálisis (Figs. 1, 2 y 3), reingresando uno de ellos en HD tras un período sin diálisis de 48 meses. En

TABLA I

VALORES MEDIOS Y DESVIACION ESTANDAR DE ALGUNOS PARAMETROS ANALITICOS EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO DE INSUFICIENCIA RENAL

Hematócrito (%)	29,1 ± 6,2
Leucocitos (mm ³)	5.580 ± 2.776
Creatinina sérica (mg/dl.)	2,55 ± 1,40
ClCr (ml/min.)	29,3 ± 18,1
Proteinuria (g/día)	4,16 ± 1,7
C ₃ (mg/dl.)	67,5 ± 29,3
C ₄ (mg/dl.)	22,8 ± 8,7

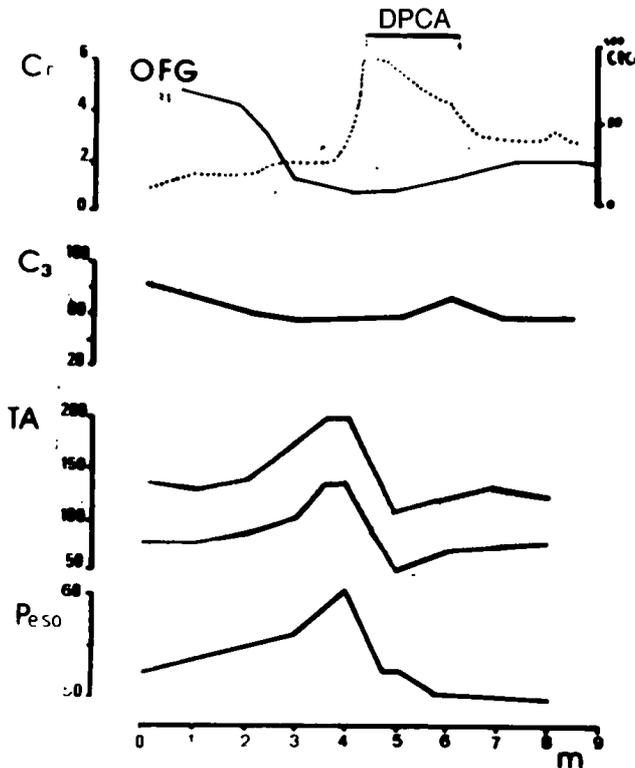


Fig. 1.—Evolución mensual (m) de la creatinina sérica (Cr), complemento (C₃), presión arterial (TA) y aclaramiento de creatinina (ClCr) en la paciente O. F. G. antes y durante el tratamiento con diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA).

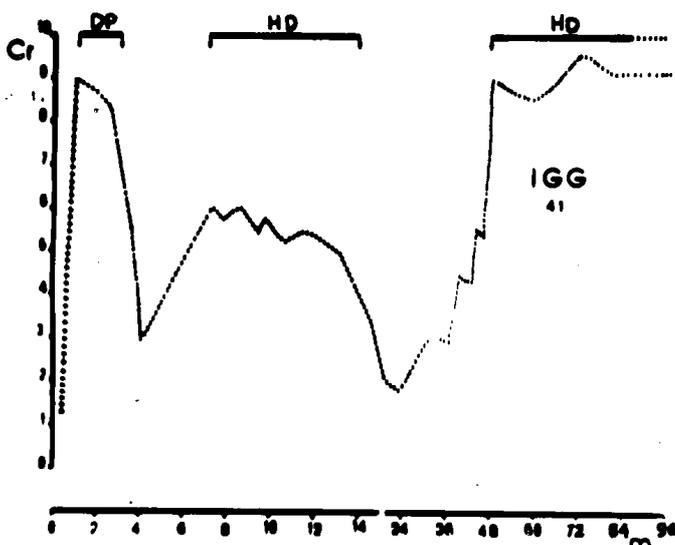


Fig. 2.—Variaciones mensuales (m) de la creatinina sérica (Cr) en la paciente I. G. G. durante los períodos de diálisis peritoneal intermitente (DP), en hemodiálisis crónica (HD) y en los intervalos de recuperación de la función renal propia.

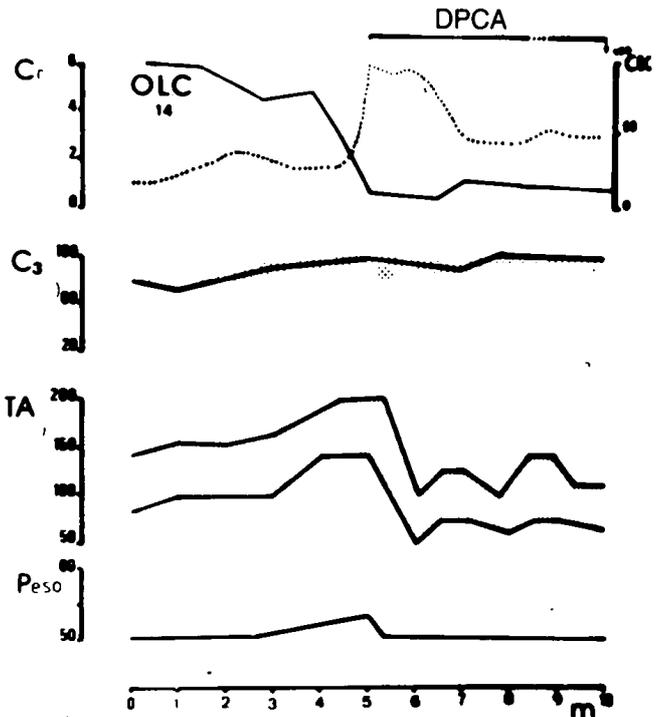


Fig. 3.—Modificaciones mensuales (m) de la creatinina sérica (Cr), aclaramiento de creatinina (ClCr), complemento (C₃) y presión arterial (TA) de la paciente O. L. C. antes y durante el tratamiento con diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA).

2 de estos pacientes la mejoría de la función renal se puso en relación con un cuidadoso control tensional, sin modificaciones apreciables en la sintomatología LES ni en los niveles de complemento sérico; en el restante la disminución de la sintomatología de la enfermedad de base coincidió con la recuperación del filtrado.

La morbilidad y mortalidad en el grupo estudiado fue muy elevada. En 2 pacientes la IR se agravó tras embarazo; 6 presentaron pericarditis y 2 vasculitis cerebral. Ocho pacientes fallecieron durante el período de estudio y uno se perdió en las revisiones. De los 8 fallecidos (44,4 %), 4 estaban en tratamiento con diálisis, 2 por períodos de 6 y 5 meses, respectivamente, y los otros 2 a los 3 y 7 días de iniciar el tratamiento, siendo las causas del fallecimiento: insuficiencia respiratoria y edema agudo del pulmón en 2, brote lúpico con afectación del sistema nervioso central en uno e hiperpotasemia en el restante. Los 4 pacientes que fallecieron con IR antes de necesitar tratamiento con diálisis lo fueron como consecuencia de insuficiencia cardíaca (2), accidente vasculocerebral agudo (1) y sepsis con hematoma retroperitoneal (1).

Las causas que condujeron a un agravamiento de la insuficiencia renal previa quedan reflejadas en la tabla II, sin que se pueda asegurar en el grupo de alteraciones cardiovasculares e hipertensión si fue causa o consecuencia.

En el momento actual 3 pacientes están en programa de hemodiálisis crónica con buena tolerancia, por períodos de 18, 36 y 48 meses, media 34 meses, 2 de ellos sin ningún signo o síntoma de enfermedad sistémica y el tercero con episodios recortados y aislados de artralgias,

TABLA II

AGRAVAMIENTO IR EN PACIENTES CON LES

Embarazo	2
Hipertensión	6
Brote LES	2
Infección	1
Cardiovascular	4

fiebre y anemia que ceden con pequeñas dosis de prednisona. Las modificaciones en los niveles de AAN y C_3 durante la etapa de IRC avanzada y al menos 6 meses de tratamiento con hemodiálisis quedan reflejadas en la figura 4.

Los 4 pacientes con IR que viven y no llegaron nunca a necesitar diálisis llevan una evolución media de 58 meses desde el diagnóstico de IR. La creatinina sérica se encuentra en valores medios de 2,4 mg/dl., 3 continúan tomando prednisona a pequeñas dosis y uno no toma ninguna medicación, a excepción de furosemida. Todos tienen proteinuria, aunque tan sólo uno síndrome nefrótico.

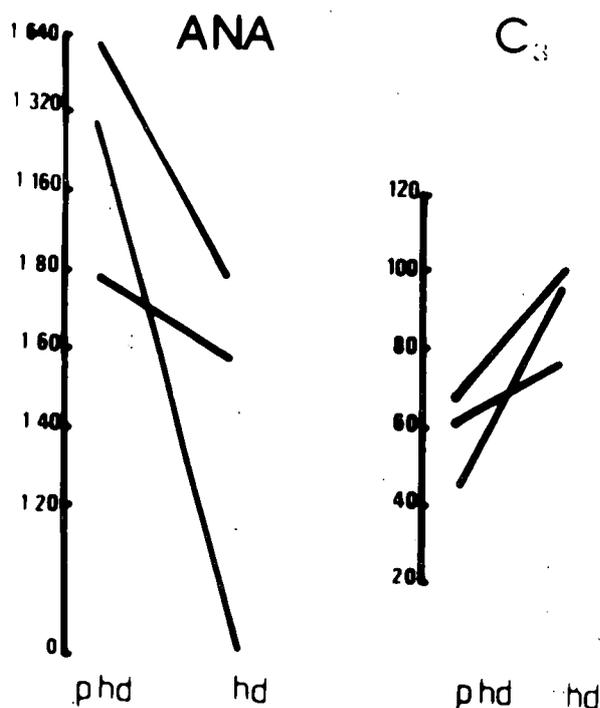


Fig. 4.—Cambios en los valores de anticuerpos antinucleares (ANA) y complemento (C_3) en 3 pacientes durante la etapa de insuficiencia renal crónica avanzada (phd) y tras al menos 6 meses de tratamiento continuado con hemodiálisis (hd).

DISCUSION

Nuestro trabajo confirma las impresiones previas que valoraban la aparición de IR en el curso de LES como un signo ominoso. El intervalo entre el comienzo de la sintomatología LES y la aparición de IR de 45,5 meses es comparable al hallado por WALLACE¹, aunque aplicando algún criterio diferente.

La edad media y la distribución por sexos es similar a

las descritas en otras series¹⁰. Al valorar los hallazgos histológicos presentes en la primera biopsia se ha comprobado que la presencia de formas de afectación glomerular extensa y difusa son las predominantes, lo que parece ser un dato a considerar en la elaboración de un pronóstico, afirmación ésta no compartida por otros autores, ya que la información facilitada por el cilindro de biopsia puede no ser representativa y las transiciones desde unos grados de afectación a otros están bien establecidas¹⁹⁻²⁵.

Del estudio de las segundas biopsias se obtuvo escasa información adicional; en 2 pacientes se observaron signos de cronicidad con aumento de la esclerosis glomerular, engrosamiento de la membrana basal y fibrosis intersticial, y en los restantes se confirmó la gravedad clínica con alguna variación en el porcentaje de semilunas y depósitos subendoteliales, en general poco expresivas. Las biopsias renales de 2 pacientes que recuperaron función renal tras estar en diálisis, no mostraron afectación inflamatoria intersticial severa, hallazgo encontrado en algunas ocasiones acompañando cuadros de fracaso renal agudo potencialmente reversibles⁴³.

El tiempo medio transcurrido entre la verificación de una cifra de creatinina sanguínea elevada y el inicio de tratamiento con diálisis (6,5 meses) fue asimismo similar al hallado por KIMBERLY y cols.⁹. En 9 pacientes se inició tratamiento con diálisis, de ellos en 5 la creatinina se encontraba elevada en el momento del diagnóstico y en los restantes dentro del rango normal. Esta diferencia no sirvió para predecir un pronóstico, siendo la evolución hacia la «muerte renal» más rápida en los últimos, sin que el pequeño tamaño de la muestra permita sacar conclusiones significativas.

Tres pacientes de los 9 que precisaron diálisis (33%) recuperaron suficiente filtrado glomerular como para suspender la diálisis tras períodos variables de 2 a 7 meses. Este porcentaje es notablemente superior al referido para otros procesos renales crónicos, mediando en su presentación factores renales y extrarrenales. Entre los primeros cabe considerar la isquemia renal, la proliferación extracapilar en parte reversible, y la disminución de inmunocomplejos circulantes²⁶; dentro de los extrarrenales consideramos fundamentales el control de la presión arterial, insuficiencia cardíaca o depleciones de volumen, sin que se pueda llegar en todos los casos a conocer el mecanismo íntimo involucrado. Hasta hace poco la recuperación de la función renal en pacientes con LES e IR avanzada se pensaba era debida a los efectos de una medicación inmunosupresora continuada^{27,28}; en la presente serie, por el contrario, la recuperación de la función renal tuvo lugar durante la reducción o supresión de la medicación inmunosupresora, resaltando (aunque no de forma concluyente) la importancia que la depresión inmunológica de la uremia²⁹ puede ejercer sobre la evolución del LES. Las modificaciones de ANA y C_3 observadas en nuestros enfermos durante el tratamiento con hemodiálisis (Fig. 4) y sin que recibieran en ese intervalo medica-

ción inmunosupresora, podrían estar condicionadas bien por la evolución natural de la enfermedad o por algún mecanismo inmunológico no bien establecido. Parece que la hemodiálisis crónica puede ayudar en la reducción de la actividad inmunológica del LES por otros mecanismos, en primer lugar la hemodiálisis crónica parece proporcionar un incremento en las células supresoras³⁰, cuyo déficit parece demostrado en la patogenia de la enfermedad⁴²; por otro lado, durante la hemodiálisis parecen eliminarse inmunocomplejos circulantes³¹.

Los pacientes que recuperan función renal tienen en común la rápida instauración de la IR. El control cuidadoso y mantenido de la presión arterial pareció ejercer un papel positivo en 2 pacientes, mientras que la disminución de la actividad inmunológica lúpica fue coincidente en el otro paciente. Las cifras de recuperación de la función renal durante la diálisis, en pacientes con LES, dadas por otros autores^{9,10,32,33}, que oscilan entre el 25 y 50 %, son semejantes a las de este trabajo.

La importancia pronóstica de la hipertensión arterial y el síndrome nefrótico fue manifiesta en nuestro grupo con IR, ya que 12 pacientes presentaron síndrome nefrótico y 12 HTA. De los 8 pacientes en que coexistían ambos procesos, tan sólo 2 viven: uno se mantiene con función renal moderadamente reducida y síndrome nefrótico, y otro, tras recibir tratamiento intensivo con plasmáferesis por síndrome nefrótico e IR rápidamente progresiva, mantiene síndrome nefrótico y filtrado glomerular de 40 ml/min. CAMERON² ha demostrado de forma similar que la presencia de HTA sugiere una mayor gravedad de la enfermedad. El síndrome nefrótico, presente al comienzo de la nefritis lúpica, también debemos considerarlo como signo de mal pronóstico³⁴.

En relación con la morbilidad, debemos asumir que fue notable en nuestro grupo. La insuficiencia renal empeoró tras embarazo en 2 pacientes³⁵⁻³⁷, 6 presentaron pericarditis (4 antes del comienzo de las diálisis) y 2 afectación vascular cerebral, estos últimos con mala evolución, al igual que refieren otras comunicaciones³⁸.

La mortalidad, asimismo, debe considerarse elevada en relación con otras experiencias^{9,10,39}, pudiendo a primera vista apreciarse que 4 pacientes fallecieron con IR antes de iniciar tratamiento con diálisis y otros 2 muy poco después de las primeras diálisis, por lo que a todos los efectos pueden considerarse dentro de los anteriores. Todos estos pacientes fallecidos se encontraban recibiendo dosis de prednisona superiores a 60 mg/día. Esta tardía indicación de la diálisis, frecuente en los primeros años, ha sido modificada totalmente en la actualidad, con lo que se están consiguiendo mejores resultados.

En el presente, 3 pacientes continúan en programa de diálisis crónica con una media de 34 meses y a la espera de recibir un trasplante renal, alternativa válida y de buenos resultados en el tratamiento de la IRC en pacientes con nefropatía lúpica^{40,41}.

Concluimos que la incidencia de afectación renal en el curso del LES es frecuente, no debiendo mantener du-

rante largo plazo el tratamiento con drogas inmunosupresoras y poniendo énfasis en el control de la presión arterial e infecciones. La indicación de la diálisis no se retrasará, con lo que la morbilidad y mortalidad serán menores.

AGRADECIMIENTOS

A Lulú e Iam Johnstone por su ayuda en la corrección del resumen inglés.

BIBLIOGRAFIA

1. WALLACE, D. J.; PODELL, T. E.; WEINER, J. M.; COX, M. B.; KLINENBERG, J. R.; FOROUZESH, S., y DUBOIS, E. L.: «Lupus nephritis: experience with 230 patients in a private practice from 1950 to 1980». *Am. J. Med.*, 72: 209-220, 1982.
2. CAMERON, J. S.; TURNER, D. R.; OGG, C. S.; WILLIAM, D. G.; LESSOF, M. H.; CHANTLER, C., y LEIBOWITZ, S.: «Systemic lupus with nephritis: A long term study». *Q. Med. J.*, 48: 1-24, 1979.
3. BALDWIN, D. S.; GLUCK, M. C.; LOWENSTEIN, J., y GALLO, G. R.: «Lupus nephritis: Clinical course as related to morphologic forms and their transitions». *Am. J. Med.*, 62: 12-30, 1977.
4. WILSON, R. M.; MAHER, J. F., y SCHREINER, G. G.: «Lupus nephritis». *Arch. Intern. Med.*, 111: 429-438, 1963.
5. ADU, D., y CAMERON, J. S.: «Lupus nephritis». En: *Systemic Lupus erythematosus. Clinics in Rheumatic diseases*. Hughes, G. R. Ed. Saunders Company. Londres, 1982, pp. 153-182.
6. POLLACK, V. E.; PIRANI, C. L., y SCHWARTZ, F. D.: «The natural history of the renal manifestations of systemic lupus nephritis». *J. Lab. Clin. Med.*, 63: 537-550, 1964.
7. ESTES, D., y CHRISTIAN, C. L.: «The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis». *Medicine (Balt.)*, 40: 85-95, 1971.
8. FRIES, J. F.; POWERS, R., y KEMPSON, R. L.: «Late-stage lupus nephropathy». *J. Rheumatol.*, 1: 160-175, 1974.
9. KIMBERLY, R. P.; LOCKSHIN, M. D.; SHERMAN, R. L.; BEARY, J. F.; MOURADIAN, J., y CHEIGH, J. S.: «End-stage lupus nephritis: Clinical course to and outcome on dialysis. Experience with 39 patients». *Medicine*, 60: 277-287, 1981.
10. COPLON, N. S.; DISKIN, Ch. J.; PETERSEN, J., y SWENSON, R. S.: «The long term clinical course of systemic lupus erythematosus in end stage renal disease». *N. Engl. J. Med.*, 308: 186-190, 1983.
11. GRAL, T.; SCHROTH, P.; ROSEN, V.; SELLERS, A., y MAXWELL, M. H.: «Is chronic hemodialysis and renal transplantation indicated in the treatment of terminal lupus nephritis?». *Am. Soc. Nephrol.*, 4: 31, 1970 (abstract).
12. CHEIGH, J. S.; STENZEL, K. H.; RUBIN, A. L.; CHAMI, J., y SULLIVAN, J.: «Chronic renal failure in systemic lupus erythematosus». *Am. J. Med.*, 75: 602-606, 1983.
13. COPLON, N. S.; SIEGEL, R., y FRIES, J.: «Hemodialysis in end-stage lupus nephritis». *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, 19: 302-304, 1973.
14. ZIFF, M., y HELDERMAN, J. H.: «Dialysis and transplantation in end stage lupus nephritis». *N. Eng. J. Med.*, 308: 218-219, 1983.
15. KRAMER, P.; BROYER, M.; BRUNNER, F. P.; BRYNGER, H.; DONCKERWOLCKE, R. A.; JACOBS, C.; SELWOOD, N. H.; WING, A. I.: «Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, XII, 1981». En: *Proceeding of the European Dialysis and transplant Association*. Editado por Davison, A. M. y Guillou, P. J. Vol. 19, Pitman, pp. 29-31. Gran Bretaña, 1983.
16. COHEN, A. S.; REYNOLDS, W. E.; FRANKLIN, E. C.; KULKA, J. P.; ROPES, M. W.; SHULMAN, L. E., y WALLACE, S. L.: «Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus». *Bull. Rheum. Dis.*, 32: 337-341, 1973.
17. TAN, E. M.; COHEN, A. S.; FRIES, J. F.; MASI, A. T.; McSHANE, D. J.; ROTHFIELD, N. F.; SCHALLER, J. G.; TALAL, N., y WINCHESTER, R. J.: «The 1982 Revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus». *Arthritis Rheum.*, 25: 1271-1277, 1982.
18. BALLOW, S. P., y KUSHNER, I.: «Anti-native DNA detection by the Crithidia lucillae method». *Arthritis Rheum.*, 22: 321-327, 1979.
19. APPEL, G. B.; SILVA, F. G.; PIRANI, C. L.; MELTZER, J. I., y ESTES, D.: «Renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE): A study of 56 patients emphasizing histologic classification». *Medicine*, 57: 371-410, 1978.
20. GINZLER, E. M.; NICASTRI, A. D.; CHEN, C. K.; FRIEDMAN, E. A.; DIAMOND, H. S., y KAPLAN, D.: «Progression of mesangial and focal to diffuse lupus nephritis». *N. Engl. J. Med.*, 291: 693-696, 1974.
21. HILL, G. S.; HINGLAIS, N.; TRON, F., y BACH, J. F.: «Systemic

- lupus erythematosus. Morphologic correlations with immunologic and clinical data at the time of biopsy». *Am. J. Med.*, 64: 61-79, 1978.
22. MOREL-MAROGER, L.; MERY, J. P. H.; DROZ, D.; GODIN, M.; VERRON, P.; KOURILSKY, O., y RICHEL, G.: «The course of lupus nephritis: Contribution of serial renal biopsies». *Adv. Nephrol.*, 6: 79-118, 1976.
 23. FRIES, J. F.; PORTA, J.; LIANG, M. H.: «Marginal benefit of renal biopsy in systemic lupus erythematosus». *Arch. Intern. Med.*, 138: 1386-1389, 1978.
 24. WHITING-O'KEEFE, G.; RICCARDI, P. J.; HENKE, J. E.; SHEARN, M. A.; HOPPER, J., y EPSTEIN, W. V.: «Recognition of information in renal biopsies of patients with lupus nephritis». *Ann. Intern. Med.*, 96: 723-727, 1982.
 25. TORRES, A.; PECES, R.; VEGA, N.; ORTEGA, F.; ARRIETA, J.; ALGUACIL, A.; RIESGO, I., y ALVAREZ GRANDE, J.: «Correlación entre la histología y los parámetros inmunológicos en la nefropatía lúpica». *Nefrología*, 2 (Supl.): 30, 1982.
 26. MAXEY, R. W.; RAO, T. K. S.; BUTT, K. M. H.; GINZLER, E.; KOUNTZ, S. L., y FRIEDMAN, E. A.: «Hemodialysis and transplantation in patients with uremia due to systemic lupus erythematosus (SLE)». *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, 24 (Suppl.): 470-472, 1978.
 27. MOORE, W. S.; GUGGENHEIM, S. J., y ANDERSON, R. J.: «Diffuse proliferative lupus glomerulonephritis: Recovery for prolonged renal failure». *J. A. M. A.*, 244: 63-65, 1980.
 28. KIMBERLY, R. P.; LOCKSHIN, M. D.; SHERMAN, R. L.; McDOUGAL, J. S.; INMAN, R. D., y CHRISTIAN, C. L.: «High-dose intravenous methylprednisolone pulse therapy in systemic lupus erythematosus». *Am. J. Med.*, 70: 817-824, 1981.
 29. GOLDBLUM, S. E., REED, W. P.: «Host defenses and immunologic alterations associated with chronic hemodialysis». *Ann. Intern. Med.*, 93: 597-613, 1980.
 30. ILFELD, D.; WEIL, S., y KUPERMAN, O.: «Correction of a suppressor cell deficiency and amelioration of familial Mediterranean fever by hemodialysis». *Arthritis Rheum.*, 25: 38-41, 1982.
 31. AHLIN, T. D.; TUNG, K. S. K.; WALKER, L. C.; LEONARD, C. D., y WILLIAMS, R. C. Jr.: «Decrease in circulating immune complexes during hemodialysis». *Am. J. Med.*, 64: 672-677, 1978.
 32. QUISMORIO, F.; FEINSTEIN, E. I.; SURGARMAN, M.; KAMDAR, A.; BARBOUR, B.; DUBOIS, E., y MASSRY, S. G.: «Reversal of renal failure in lupus nephropathy after several months of hemodialysis». *Kidney Intern.*, 23: 132, 1983.
 33. KIMBERLY, R. P.; LOCKSHIN, M. D.; SHERMAN, R. L.; MOURADIAN, J., y SAAL, S.: «Reversible «end stage» lupus nephritis. Analysis of patients able to discontinue dialysis». *Am. J. Med.*, 74: 361-367, 1983.
 34. WALLACE, D. J.; PODELL, T.; WEINER, J.; KLINENBERG, J. R.; FOROUZESH, S., y DUBOIS, E. L.: «Systemic lupus erythematosus. Survival patterns. Experience with 609 patients». *J. A. M. A.*, 245: 934-938, 1981.
 35. FROELICH, C. J.; GOODWIN, J. S.; BANKHURST, A. D., y WILLIAMS, R. C.: «Pregnancy. A temporary fetal graft of suppressor cells in autoimmune disease?». *Am. J. Med.*, 69: 329-331, 1980.
 36. HAYSLETT, J. P., y LYNN, R. I.: «Effect of pregnancy in patients with lupus nephropathy». *Kidney Intern.*, 18: 207-220, 1980.
 37. GARSENTEIN, M.; POLLACK, V., y KARK, R. M.: «SLE and pregnancy». *N. Engl. J. Med.*, 267: 165-169, 1962.
 38. SERGENT, J. S.; LOCKSHIN, M. D.; KLEMPNER, M. S., y LIPSKY, B. A.: «Central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. Therapy and prognosis». *Am. J. Med.*, 58: 644-654, 1975.
 39. Collaborative Study: «Lupus nephritis: Short-term prognosis in severe lupus nephritis». *Kidney Intern.*, 23: 129, 1983.
 40. AMEND, W. J. C. Jr.; VINCENTI, F., y FEDUSKA, N. J.: «Recurrent systemic lupus erythematosus involving renal allografts». *Ann. Intern. Med.*, 94: 444-448, 1981.
 41. YAKUB, Y. N.; FREEMAN, R. B., y PABICO, R. C.: «Renal transplantation in systemic lupus erythematosus». *Nephron.*, 27: 197-201, 1981.
 42. SCHWARTS, R. S.: «Immunologic and genetic aspects of systemic lupus erythematosus». *Kidney Intern.*, 19: 474-484, 1982.
 43. CUNNINGHAM, E.; PROVOST, T.; BRENTJENS, J.; REICHLIN, M., y VENUTU, R.: «Acute renal failure secondary to interstitial lupus nephritis». *Arch. Intern. Med.*, 138: 1560-1561, 1978.