

# Tratamiento con ciclofosfamida intravenosa del lupus eritematoso sistémico severo

M. A. Frutos, A. Rivilla\*\*, I. García\*, D. Burgos, A. Valera, G. Martín-Reyes, M. Cabello y E. López de Novales

Servicios de nefrología y Anatomía Patológica Regional de Málaga.

\*\* In memoriam (residente de Nefrología).

\*Servicio de Anatomía Patológica.

## RESUMEN

Se estudia la respuesta al tratamiento con dosis intermitentes mensuales de ciclofosfamida intravenosa (CFiv) administrada durante uno a dos años en un grupo de 19 pacientes diagnosticados de lupus eritematoso sistémico severo (LES), doce de ellos con insuficiencia renal. El tratamiento con CFiv se iniciaba a dosis de 15 mg/kg y se subía progresivamente hasta un máximo de 25 mg/kg, según respuesta leucocitaria, e incluía prednisona a dosis bajas, entre 20 mg/día y 10 mg/días alternos. Cuatro pacientes no respondieron tras la primera y única dosis de CFiv, todos con insuficiencia renal, y salieron del protocolo al continuar en diálisis. De los 15 pacientes que completaron entre uno y dos años de tratamiento con CFiv se observó en la mayoría una clara mejoría clínica con mantenimiento del filtrado glomerular en lo que lo tenían normal y con mejoría en la mayoría de los que presentaban insuficiencia renal al inicio. La reducción de la proteinuria fue uno de los aspectos más llamativos, pasando desde  $7,8 \pm 4,3$  g/día pretratamiento a  $0,3 \pm 0,2$  g/día en el segundo año ( $p < 0,05$ ). Llamativa fue también la desaparición de la leucopenia, anemia y la normalización del complemento sérico en todos los pacientes tratados. El tratamiento fue bien tolerado, a excepción de vómitos uno a dos días tras la CFiv. Los efectos secundarios inmediatos fueron escasos y de solución fácil, siendo infrecuentes las complicaciones infecciosas. Nuestros datos avalan la utilidad de los bolos mensuales de CFiv en pacientes con formas graves de LES, quedando por definir la duración del tratamiento y el intervalo ideal entre las dosis.

Palabras clave: **Lupus eritematoso sistémico. Insuficiencia renal. Nefropatía lúpica. Ciclofosfamida.**

## INTRAVENOUS PULSE CYCLOPHOSPHAMIDE THERAPY IN SEVERE LUPUS NEPHRITIS

### SUMMARY

Severe systemic lupus erythematosus (SLE) continues to be a multisystemic disease that leads to organ failure or death despite the aggressive therapy used in recent decades. To evaluate the utility of intermittent pulses of intravenous cyclophosphamide (ivCF) we selected 19 patients with severe SLE, 12 of them with renal insufficiency. The ivCF was administered monthly during one to two years, starting with a dose of 15 mg/kg and

Correspondencia: Dr. Miguel Angel de Frutos Sanz.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital Regional de Málaga.  
Avda. Carlos Haya, s/n.  
29010 Málaga.

with monthly increments based on the blood leucocyte response. All patients also received low prednisone doses, between 20 mg/day and 10 mg/every other day. Four patients all with acute insufficiency needing dialysis failed to respond to the first and only dose of ivCF, and were dropped from the study.

The most striking improvement was related to proteinuria fell from  $7.8 \pm 4.3$  g/day to  $0.3 \pm 0.2$  g/day at the end of 2nd year of therapy. Improvements were also observed in the leucocyte counts, hematocrit and hemoglobin levels, serum complement and reduction in anti-DNA titers.

All patients, except one with pretreatment renal failure, maintained or improved the creatinine clearance. Secondary effects were few and resolved with no sequels. Most of the patients vomited during one or two days after ivCF dose.

We conclude that pulse cyclophosphamide therapy in severe lupus nephritis provides an improvement in renal function, achieves a decrease in the disease activity and does not affect the chronicity markers studies in the second renal biopsy at the end of therapy.

**Key words: Systemic lupus erithematosus. Cyclophosphamide. Nephrotic syndrome. Lupus nephritis.**

## Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad plurivisceral agresiva debida a un trastorno de la autoinmunidad y caracterizada por una excesiva producción de autoanticuerpos por los linfocitos B<sup>1,2</sup>. Cuando se presenta con afectación renal importante conduce en un elevado porcentaje hacia insuficiencia renal crónica y diálisis<sup>3,4</sup>. La mortalidad en las formas graves de LES es el resultado de afectación del sistema nervioso central (SND), cardíaca y/o renal o de complicaciones de la propia terapéutica<sup>5-7</sup>.

La introducción de los corticoides en el tratamiento del LES constituyó un extraordinario avance terapéutico y siguen siendo hoy las drogas más utilizadas, solas o en asociación. No obstante, el tratamiento sólo con esteroides no se ha mostrado muy eficaz en las formas graves de LES con afectación renal o del SNC, motivo por el que en las últimas décadas se han venido publicando experiencias con el uso de inmunosupresores<sup>8-10</sup>. Esta multiplicidad de protocolos terapéuticos, con resultados muy variables, a veces discordantes, es fiel reflejo de una enfermedad cambiante, muy agresiva y que no permite agrupar durante largos periodos de observación un suficiente número de casos para realizar estudios controlados.

Hoy día parece aceptado que el uso de inmunosupresores en las formas graves de LES contribuye a disminuir la afectación renal crónica y la mortalidad<sup>11-13</sup>.

El grupo Bethesda en EE.UU. con los trabajos de Austin, Steinberg y Dinant fueron los primeros autores en observar la buena tolerancia y la menor morbimortalidad con pautas de tratamiento basadas en el uso de dosis altas de ciclofosfamida intravenosa (CFiv) administradas de forma intermitente, comparadas con otros regímenes terapéuticos en los que la ciclofosfamida era administrada por vía oral y diaria<sup>14,15</sup>.

El presente estudio se inició para valorar en nuestro medio la utilidad de la CFiv en el control de formas graves de LES con la idea de administrar dosis bajas de esteroides y conseguir mantener una buena función renal.

## Pacientes y métodos

Desde febrero de 1986 a febrero de 1989 todos los pacientes diagnosticados de LES y nefropatía lúpica fueron admitidos al protocolo con CFiv. Todos tenían alguna de las siguientes características para calificarlos con nefropatía lúpica severa no atribuibles a otra patología: 1) Insuficiencia renal con creatinina sérica  $> 1,7$  mg/dl o aclaramiento de creatina (ClCr)  $< 50$  ml/min. 2) Proteinuria superior a 3,5 g/día. 3) Afectación renal histológica tipo glomerulonefritis focal o difusa (tipos III y IV OMS).

Quedaron excluidos todos aquellos que en la biopsia renal inicial presentaran índices de cronicidad superiores a cinco.

Reunieron estos criterios 19 pacientes (17 mujeres) con edad media de veintinueve años (rango, 13-55), de los que sólo siete tenían inicialmente conservado el filtrado glomerular, que estaba variablemente disminuido en los otros 12.

La afectación histológica en la primera biopsia previa al tratamiento con CFiv fue: 16 GN proliferativa difusa, dos GN proliferativa focal y un GN membranosa.

Sólo dos pacientes recibieron choques de esteroides al inicio del brote lúpico debido a la extraordinaria severidad inflamatoria del proceso. La CFiv fue administrada regularmente cada cuatro semanas a dosis inicial de 15 mg/kg de peso diluida en 250 cc de suero salina i.v. (glucosado al 5 % si presentaban edemas) rápidos para conseguir una buena diuresis y se les recordaba durante toda la mañana la necesidad de una ingesta oral de agua, que no debía ser inferior al litro y medio durante la ma-

ñana y que debía mantenerse también el día siguiente. Para mejorar la tolerancia y disminuir la sintomatología de náuseas y vómitos que frecuentemente acompañaba a la administración de dosis elevadas de CFiv se administraba metoclopramida (10 mg) y lorazepan (2 mg).

A los diez días de la administración de CFiv se practicaba un recuento leucocitario que servía de control para indicar la dosis de CFiv del mes siguiente. Como pauta habitual la dosis de CFiv subía en un 10 % si no existía la leucopenia <math>< 3.000 \text{ cel/mm}^3</math> al décimo día. De existir leucopenia, la dosis siguiente se mantenía o reducía en un 10 %, según la cifra. La dosis máxima de CFiv administrada fue 25 mg/kg peso.

Si el paciente en el momento del diagnóstico estaba tomando prednisona, ésta se reducía rápidamente tras la primera administración de CFiv, de modo que a las dos semanas, como máximo, estuviera tomando 20 mg/día. En caso contrario se iniciaba conjuntamente la administración de CFiv y prednisona a dosis de 20 mg/día. En caso contrario se iniciaba conjuntamente la administración de CFiv y prednisona a dosis de 20 mg/día. Esta pauta de prednisona a dosis bajas se mantuvo estable durante el primer año. En el segundo año la prednisona se reducía a 20 mg/días alternos durante los seis primeros meses y a 10 mg/días alternos en el segundo semestre. La administración de CFiv se mantuvo en todos los pacientes durante dos años consecutivos, y tras este tiempo continuaron tomando prednisona 10 mg/días alternos.

Todos los pacientes admitidos al protocolo tenían una biopsia renal inmediata al tratamiento con CFiv, y a siete se les practicó una segunda biopsia renal a los dos años del tratamiento.

El estudio anatomopatológico incluía las técnicas habituales de microscopía óptica, inmunofluorescencia y microscopía electrónica con el fin de valorar de forma cuantitativa los índices de agudeza y cronicidad de acuerdo a los criterios empleados por Austin<sup>4</sup>

Los controles analíticos rutinarios se realizaron mensualmente durante el primer trimestre y posteriormente cada tres o cuatro meses, e incluían leucocitos, creatinina sérica, proteínas totales y albúmina, colesterol, triglicéridos, anticuerpos antinucleares (ANA), anti-DNA y fracciones C3 y C4 del complemento sérico. Se recogía ori-

na de veinticuatro horas, donde se cuantificaba creatina y proteínas, y en una muestra reciente de orina se realizaba un sedimento urinario.

Semestralmente se practicaba Rx de tórax y anualmente citología vaginal.

Si en el momento de recibir la dosis mensual del CFiv el paciente tenía fiebre o sospecha de infección, se retrasaba el tratamiento una semana.

Todos los pacientes dieron su consentimiento por escrito y este protocolo de estudio fue aprobado por la Comisión de Investigación del Hospital.

## Resultados

De los 19 pacientes seleccionados, cuatro sólo recibieron una primera y única dosis de CFiv; salieron del protocolo por persistir la insuficiencia renal al punto de precisar diálisis. Nueve han terminado los dos años de tratamiento ininterrumpido con CFiv y seis siguen en tratamiento y lo han recibido al menos durante un año. Las variaciones analíticas más notables quedan reflejadas en la tabla I.

La figura 1 muestra la evolución individual de la creatinina sérica y de los títulos anti-DNA, sólo para los pacientes con insuficiencia renal. La figura 2 ilustra la evolución de los valores medios y desviación estándar de la proteinuria de veinticuatro horas y hematócrito.

Durante la administración de CFiv todos los pacientes estuvieron libres de sintomatología lúpica extrarrenal, excepto una paciente que tras quedarse embarazada al tercer mes de tratamiento con CFiv y practicarle aborto terapéutico, presentó un severo brote de actividad lúpica con agravamiento de su insuficiencia renal y que recibió, además, tres choques de 6-metil-prednisolona.

La tolerancia al tratamiento ha sido buena en general. No obstante, para un pequeño grupo los vómitos han sido intensos y molestos doce-veinticuatro horas después de todas las dosis de CFiv.

Ningún paciente presentó cistitis hemorrágica. Las complicaciones que se presentaron durante el período de tratamiento quedan reflejadas en la tabla II.

Seguindo criterios cuantificables de agudeza y cronicidad, todas las biopsias iniciales y las practicadas al final

**Tabla I.** Modificaciones analíticas pre y posttratamiento

	Basal	1 año	2.º año
N.º pacientes.....	15	15	9
Proteinuria (g/día).....	7,8 ± 4,3	1,4 ± 1,6*	0,3 ± 0,2**
Creatinina sérica (mg/dl).....	2,1 ± 2,1	1,1 ± 0,6*	1,0 ± 0,6*
Cl Cr (ml/min).....	62,7 ± 30,1	74,7 ± 27,7*	79,0 ± 24,0*
C3 (mg/dl).....	45 ± 18	87 ± 30*	110 ± 36**
C4 (mg/ml).....	12,5 ± 6	24,8 ± 13,2*	20,13 ± 9,8*
Albúmina sérica.....	2,5 ± 0,6	3,6 ± 0,4**	3,9 ± 0,2**

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

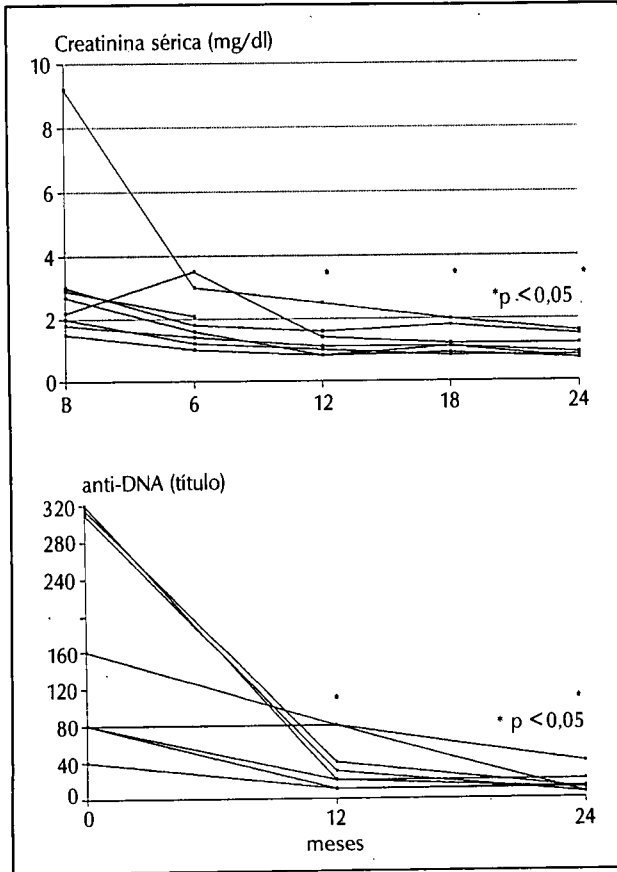


Fig. 1.—Modificaciones individuales de la creatinina sérica y de los títulos anti-DNA en los ocho pacientes con insuficiencia renal pretratamiento.

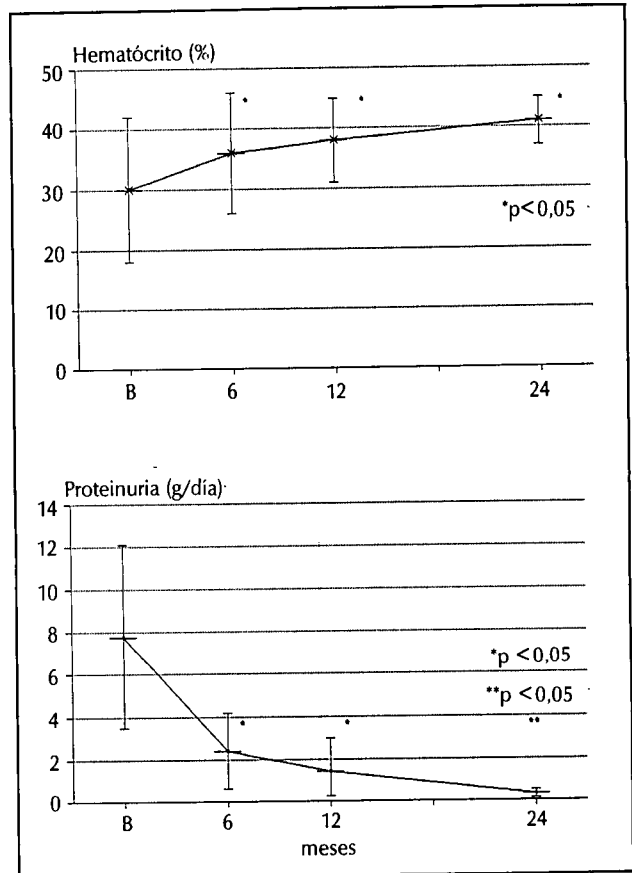


Fig. 2.—Evolución de la proteinuria de veinticuatro horas y hematócrito de todos los pacientes estudiados ( $x \pm DE$ ).

**Tabla II.** Efectos secundarios de la ciclofosfamida intravenosa

Leucopenia.....	6
Amenorrea.....	2
Alopecia.....	4
Infecciones:	
• Orina.....	3
• Neumonía.....	2
• Herpes zoster.....	3

del estudio fueron estudiadas por el mismo patólogo; la tabla III muestra las modificaciones individuales. Se demostró una frecuente transformación histológica; sólo uno de los seis pacientes rebiopsiados mantenía el mismo tipo de afectación renal (tabla IV).

**Discusión**

Hasta hace diez-quince años se consideraba que la asociación de GN proliferativa difusa y síndrome nefrótico

**Tabla III.** Índices de actividad/cronicidad

Primera biopsia		Segunda biopsia	
Actividad	Cronicidad	Actividad	Cronicidad
11	1	1	3
12	0	2	3
11	0	0	3
4	3	0	2
7	0	3	3
10	2	3	4
12	1	3	4
$9,5 \pm 2,9$		$1,0 \pm 1,1$	
$1,7 \pm 1,3$		$3,1 \pm 0,7$	

**Tabla IV.** Transformaciones histopatológicas

Clase en la primera biopsia	N.º	Clase en la segunda biopsia				
		I	IIb	III	IV	V
III.....	1	—	—	—	—	1
IV.....	5	1	3	—	—	1
V.....	1	—	—	—	—	1

co producía, en la mayoría de los casos, un desenlace fatal en un plazo de cinco años. Pese al tratamiento utilizado, la evolución de estas formas de nefropatía lúpica era hacia formas aceleradas de insuficiencia renal con hipertensión arterial, y en los pocos casos en los que se observaba remisión y transformación en formas mesangiales éstas se asociaban a importante esclerosis glomerular<sup>16</sup>. Este mal pronóstico ha justificado el uso de terapéuticas más agresivas. El uso cada vez más frecuente e intenso de inmunosupresores en estas formas graves de nefropatía lúpica ha cambiado de forma notable esta oscura perspectiva<sup>5, 14, 17</sup>. La CF es un poderoso inmunosupresor de la actividad de los linfocitos B y a dosis elevadas también actúa deplecionando los linfocitos T<sup>18</sup>. Aparte de estas acciones, no queda bien establecido su mecanismo de acción en el tratamiento del LES. La CF es inactivada en el hígado y transformada en metabolitos con actividad alquilante para posteriormente ser degradada a acroleína y mostaza fosforamina. La acroleína, que se elimina rápidamente por la orina, es muy tóxica y se cree directamente responsable de la producción de cistitis hemorrágica y neoplasias urinarias, circunstancias relativamente frecuentes en los tratamientos prolongados y por vía oral de la CF<sup>19</sup>.

Clínicamente la CF asociada a pequeñas dosis de esteroides se ha mostrado eficaz en el control de la sintomatología lúpica extrarrenal; aquéllos suplen el escaso efecto antiinflamatorio de la CF.

La pauta que elegimos para la administración de CFiv difiere de la empleada anteriormente por otros autores. La frecuencia de los bolos de CFiv ha sido mensual en vez de trimestral, pensando en conseguir una mejor y más mantenida inmunosupresión con menores efectos secundarios, utilizando dosis algo menores y más cercanas. Por otro lado, habiendo decidido administrar dosis realmente bajas de prednisona, los pulsos de CFiv trimestrales podrían resultar insuficientes, sobre todo en los primeros seis meses del tratamiento con CFiv. De los ocho pacientes con función renal alterada que se han mantenido en el protocolo, en cinco la función renal ha mejorado, en dos se ha mantenido y uno presentó un empeoramiento súbito tras una notable mejoría, sin que pudiéramos encontrar signos de brote lúpico ni complicaciones vasculares que le llevaron a diálisis. Los cuatro pacientes que recibieron una sola dosis de CFiv y salieron del protocolo por persistir la necesidad de diálisis tenían todos en común las siguientes características: mujeres con edad inferior a veinticinco años, HTA severa, insuficiencia renal aguda, necesitando diálisis, y semilunas epiteliales en al menos el 75 % de los glomérulos. Todos menos uno tenían historia previa de nefropatía lúpica tratada con prednisona solamente.

En relación con los efectos secundarios por la administración prolongada de CFiv, éstos han sido mínimos y resultados sin secuelas. Las dos pacientes que quedaron amenorreicas tenían treinta y uno y treinta y siete años,

respectivamente, y no recuperaron la menstruación tras finalizar el ciclo con CFiv.

Analíticamente se ha conseguido que todos los pacientes, menos uno, que han recibido CFiv durante este prolongado período, hayan mejorado los parámetros de función renal. Esta circunstancia, aun en ausencia de un grupo control, vista durante un largo período de evolución (cuatro años), ha de ser considerada como un éxito, habida cuenta de la progresión de la enfermedad renal, a veces aun en ausencia de factores inmunológicos.

La temprana normalización del complemento y la disminución de los títulos de anti-DNA deben ser considerados como un excelente indicador del control inmunológico que la CFiv logra sobre el LES<sup>20</sup>.

En las comunicaciones originales que preconizaban el uso de CFiv para prevenir la evolución hacia la insuficiencia renal crónica es de destacar que las diferencias entre los distintos tratamientos comenzaban a ser significativas a partir del quinto año de seguimiento. Este dato relevante nos obliga a ampliar nuestra capacidad crítica, paciencia y humildad ante el diseño de protocolos terapéuticos a largo plazo<sup>5</sup>.

La información proporcionada por la primera biopsia renal se correlacionó muy bien con los datos clinicoanalíticos basales, por lo que pensamos que, aunque útil, no es absolutamente imprescindible.

Las biopsias renales repetidas nos han permitido, por un lado, destacar cualquier tipo de afectación renal directamente relacionada con la CFiv. En segundo lugar, aprecia la desaparición de los signos de actividad de la enfermedad y, por último, comprobar cómo los signos de cronicidad, si bien habían aumentado respecto a los basales, se mantenían en un rango muy bajo.

Un 75 % de las rebiopsias evidenciaron un tipo de afectación distinto de los diagnósticos de pretratamiento. Estas transformaciones histológicas, reflejadas en las segundas biopsias, no son expresivas de este tipo de tratamiento y han sido comunicadas por otros autores utilizando diferentes protocolos e incluso espontáneamente<sup>21</sup>. En nuestro estudio las evoluciones morfológicas han sido en casi todos los casos hacia formas más benignas de nefropatía lúpica. El caso que evolucionó desde una GN proliferativa difusa hacia una forma membranosa refleja un cambio infrecuente y raramente descrito<sup>22</sup>.

En estudios de subpoblaciones linfocitarias de pacientes lúpicos tratados con CF se ha visto que la disminución de la producción de autoanticuerpos e inmunocomplejos circulantes durante la etapa de tratamiento no conlleva disminución de la tasa de linfocitos B circulantes. Con el tratamiento con CFiv, el número total de linfocitos T se mantiene bajo, así como las subpoblaciones T4 y T8, pero a pesar de estas reducciones absolutas, las respuestas proliferativas tras diferentes estímulos están conservadas durante el tratamiento con CFiv<sup>17</sup>.

Respecto a la elección de dos años como período de administración de CFiv, surgen varias preguntas, como: ¿Qué hacer después? ¿Suspender bruscamente la CFiv o

seguir con la misma o menor dosis en períodos trimestrales? ¿Seguir con la prednisona o suspenderla? No tenemos respuestas para esas cuestiones. No obstante, con nuestra pauta de inmunosupresión y la valoración de las biopsias renales repetidas podemos pensar que esta secuencia de inmunosupresión es suficiente. De los pacientes que han terminado sus dos años de CFiv, cuatro han pasado dos años más libres de síntomas y con estabilidad analítica, tomando 10 mg/días alternos de prednisona. En este punto somos reacios a suspender esta pequeña dosis de prednisona por amargas experiencias en el pasado con pacientes en remisión compleja de tres a cinco años, a los que se suspendieron totalmente esas mínimas dosis de corticoides y presentaron brotes lúpicos severos. No obstante, existen opiniones distintas<sup>23</sup>.

En nuestra experiencia, pues, el tratamiento con pulsos de CFiv a pacientes con LES y nefropatía grave es una terapéutica muy útil que logra remisión clínica de la sintomatología lúpica extrarrenal, notable mejoría analítica de la función renal y reducción de la proteinuria en la mayoría de los casos. Esto, junto a la buena tolerancia, anima a considerar esta terapéutica como una línea básica en el manejo tan difícil de este grupo de pacientes.

#### Agradecimientos

A Ian Johnstone por su permanente colaboración en la corrección del inglés.

#### Bibliografía

1. Decker JL: Systemic lupus erythematosus: evolving concepts. *Ann Intern Med*, 91:587-604, 1979.
2. Balow JE: Lupus nephritis. *Ann Intern Med*, 106:79-94, 1987.
3. Cameron JS, Turner DR, Ogg CS, Williams DG, Lessof MH, Chantler C y Leibowitz S: Systemic lupus with nephritis: a long-term study. *Quart J Med (ns)*, 48:1-24, 1979.
4. Austin HA, Muenz LR, Joyce KM, Antonovich TA, Kullick ME, Klippel JH, Decker JL y Balow JE: Prognostic factors in lupus nephritis: contribution of renal histologic data. *Am J Med*, 75:382-391, 1983.
5. Steinberg AD: The treatment of lupus nephritis. *Kidney Inter*, 30:769-787, 1986.
6. Feinglass EJ: Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: Diagnosis, clinical spectrum and relationship to other features of the disease. *Medicine*, 55:323-339, 1976.
7. 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.
8. Austin III HA, Klippel JH, Balow JE, Le Riche BGH, Steinberg AD, Plotz PH y Decker JL: Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med*, 314:614-619, 1986.
9. Ballow JE, Austin HA, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TT, Klippel JH, Steinberg AD, Plotz PH y Decker JL: Effect of treatment on the evolution of renal abnormality in lupus nephritis. *N Engl J Med*, 311:491-495, 1984.
10. Wallace DJ, Podell T, Weiner DPG, Klinenberg JR, Forouzes S y Dubois EL: Systemic lupus erythematosus —survival patterns: experience with 609 patients. *JAMA*, 245:934-938, 1981.
11. Steinberg AD y Decker JL: A double-blind controlled trial comparing cyclophosphamide, azathioprine and placebo in the treatment of lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum*, 17:923-937, 1974.
12. Decker JL, Klippel JH, Plotz PH y Steinberg AD: Cyclophosphamide or azathioprine in lupus glomerulonephritis: a controlled trial: results at 28 months. *Ann Intern Med*, 91:587-604, 1979.
13. Felson DT y Anderson J: Evidence for the superiority of immunosuppressive drugs and prednisone over prednisone alone in lupus nephritis: results of a pooled analysis. *N Engl J Med*, 311:1528-1533, 1984.
14. Steinberg AD, Kalteider HB, Staples PJ, Goetzl EJ, Talal N y Decker JL: Cyclophosphamide in lupus nephritis: A controlled trial. *Ann Intern Med*, 75:165-171, 1971.
15. Dinant JH, Decker JL, Austin HA, Plotz PH y Steinberg AD: Alternative modes of cyclophosphamide and azathioprine therapy in lupus nephritis. *Ann Intern Med*, 96:728-736, 1982.
16. Baldwin DS, Gluck MC, Lownstein J y Gallo GR: Lupus nephritis: clinical course as related to morphologic forms and their transitions. *Am J Med*, 62:12-30, 1977.
17. McCune WJ, Golbus J, Zeldes W, Bohlke P, Dunne R y Fox DA: Clinical and immunologic effects of monthly administration of intravenous cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*, 318:1423-1441, 1988.
18. Cupps TR, Edgar LC y Fauci AS: Suppression of human B lymphocyte function by cyclophosphamide. *J Immunol*, 128:2453-2457, 1982.
19. Coox PJ: Cyclophosphamide cystitis: identification of acrolein as the causative agent. *Biochem Pharmacol*, 28:2045-2049, 1979.
20. Laitman RS, Glicklich D, Sablay LB, Grayzel AI, Bartland P y Bank N: Effect of long term normalization of serum complement levels on the course of lupus nephritis. *Am J Med*, 87:132-138, 1989.
21. Lee HS, Mujais SK, Kasinath BS, Spargo BH y Katz AI: Course of renal pathology in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med*, 77:612-620, 1984.
22. Appel GB, Silva FG, Pirani CL, Meltzer JJ y Estes D: Renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE): a study of 56 patients emphasizing histologic classification. *Medicine (Baltimore)*, 57:371-410, 1978.
23. Ponticelli C, Moroni G y Banfi G: Discontinuation of therapy in diffuse proliferative lupus nephritis. *Am J Med*, 85:275, 1988.