

## ORIGINALES

# Tratamiento de las formas proliferativa y membranosa de la nefropatía lúpica con ciclofosfamida intravenosa

S. Zárraga, L. M. Ruiz Muñoz, R. Muñiz, B. Aurrekoetxea, R. I. Muñoz, J. M. Martínez, F. J. Gaínza e I. Lampreabe

Servicio de Nefrología del Hospital de Cruces. Facultad de Medicina, Universidad del País Vasco. Baracaldo (Vizcaya). España.

### RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la eficacia de la ciclofosfamida intravenosa (CFIV) en la evolución de las formas proliferativas difusa y membranosa de la nefropatía lúpica. **Diseño:** Se trata de un estudio descriptivo, prospectivo, no controlado. **Pacientes y métodos:** Tratamos 14 pacientes consecutivos (V/M = 3:11, Edad =  $28,5 \pm 11$ ) con lupus eritematoso sistémico y nefropatía lúpica proliferativa difusa (grupo I, n = 9) o membranosa (grupo II, n = 5). Recibieron CFIV (dosis inicial =  $0,5-0,75 \text{ g/m}^2$  de superficie corporal) mensualmente al menos durante seis meses y mantuvimos este intervalo hasta la remisión parcial (proteinuria  $< 1 \text{ g/24 h}$  y hematuria  $< 20.000$  hematíes/min). En este momento se transformó la pauta en trimestral hasta la remisión completa (proteinuria  $< 0,5 \text{ g/24 h}$  y hematuria  $< 5.000$  hematíes/min) con la suspensión del tratamiento. El análisis de resultados se realizó a los treinta y seis meses de seguimiento para el grupo I y a los veintidós meses para el grupo II. **Resultados:** La creatinina plasmática se mantuvo estable en los pacientes del grupo II. En el grupo I se mantuvo estable o mejoró en la mayoría de los pacientes, excepto un caso que evolucionó hacia la insuficiencia renal. La proteinuria descendió en ambos grupos a los doce meses de seguimiento. La hematuria disminuyó de forma relevante en el grupo I en doce meses. Los parámetros de actividad inmunológica (C3 y anti-DNA) se normalizaron durante el seguimiento para el grupo I y han permanecido estables en el grupo II. La albúmina plasmática se incrementó en ambos grupos y significativamente en los pacientes del grupo I a los seis ( $p < 0,05$ ) y doce meses ( $p < 0,01$ ). La CFIV se suspendió en un paciente del grupo II por leucopenia persistente. No observamos episodios infecciosos ni cistitis hemorrágica. **Conclusiones:** En nuestra experiencia la CFIV es un tratamiento que controla el síndrome nefrótico en la nefropatía lúpica membranosa y la actividad clínica renal e inmunológica de las formas proliferativas. La incidencia de efectos adversos a corto plazo ha sido escasa.

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

Recibido: 9-XII-92.  
En versión definitiva: 10-VI-93.  
Aceptado: 17-VI-93.

Correspondencia: Dra. S. Zárraga.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital de Cruces.  
48903 Baracaldo (Vizcaya).

## TREATMENT OF MEMBRANOUS AND DIFFUSE PROLIFERATIVE FORMS OF LUPUS NEPHRITIS WITH INTRAVENOUS CYCLOPHOSPHAMIDE (IVCF)

### SUMMARY

*Objective: To evaluate the effect of IV cyclophosphamide on the evolution of the diffuse proliferative and membranous forms of lupus nephritis. Design: Descriptive, prospective and non-controlled study. Patients and Methods: We treated 14 consecutive patients (M/F = 3/11, Age  $28.5 \pm 11$ ) diagnosed by renal biopsy with diffuse proliferative (Group I, n = 9) and membranous (Group II, n = 5) lupus nephritis. IV cyclophosphamide was administered monthly (initial dose 0.5-0.75 g/m<sup>2</sup> body surface area) for a minimum of six months, followed by pulse administration every three months if proteinuria and hematuria decreased to a level lower than 1 g/24 h and 20,000 RBC/minute respectively (partial remission). Treatment was discontinued if proteinuria was lower than 0.5 g/24 h and microhematuria lower than 10,000 RBC/minute (complete remission). The follow-up time was 36 months for Group I and 12 months for Group II. Results: Renal function improved or did not change in any group, except for one patient of Group I who developed renal failure. In Group I a decrease in proteinuria and microhematuria with a complete remission was observed in five cases. In Group II a decrease in proteinuria was detected. In both groups plasma albumin improved at six ( $p < 0.05$ ) and at 12 months ( $p < 0.001$ ). There were neither infectious complications nor hemorrhagic cystitis. IV cyclophosphamide was discontinued in one patient of Group II because he developed leucocyte counts persistently lower than 1,500 WBC/mm<sup>3</sup>. Conclusion: In our experience IV cyclophosphamide is a useful treatment both in proliferative and membranous forms of lupus nephritis with clinical remission of its activity and without important adverse effects.*

**Key words:** *Systemic lupus erythematosus. Cyclophosphamide. Lupus nephritis.*

### Introducción

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad caracterizada por hiperactividad de linfocitos B que resulta en la formación de autoanticuerpos<sup>1</sup>. La afectación renal, del sistema nervioso central y las infecciones son las principales causas de morbimortalidad en los pacientes lúpicos. Tradicionalmente, la prednisona ha sido el fármaco inicial de elección para la mayoría de los pacientes con lupus severo<sup>2</sup>. Sin embargo, en los casos de afectación grave renal o del sistema nervioso central puede no ser efectiva o bien precisarse dosis tan elevadas que predispongan a los pacientes a efectos tóxicos importantes<sup>3,4</sup>. Durante las últimas dos décadas se han ensayado tratamientos alternativos para la nefropatía lúpica<sup>5-14</sup> y parece probado que los agentes citotóxicos, incluyendo la ciclofosfamida, en pauta intravenosa u oral, y la azatioprina, en monoterapia, o asociados contribuyen a disminuir la afectación renal crónica y la mortalidad<sup>11</sup>. El grupo Bethesda<sup>12</sup> aleatorizó un importante número de pacientes para distintos regímenes, demostrando la eficacia y buena tolerancia de la ciclofosfamida intravenosa en pauta de administración intermitente. Las recomendaciones respecto al tratamiento de la nefropatía lúpica membranosa se basan en observaciones clínicas no controladas<sup>15</sup>. Los

estudios controlados que han incluido a pacientes con glomerulopatía membranosa<sup>12</sup> no aportan demasiada información debido al escaso número de sujetos. Pocos estudios en la literatura<sup>16-21</sup> describen su evolución a largo plazo y, en general, muestran un pronóstico favorable. Algunos autores<sup>22</sup> encuentran una evolución más desfavorable con desarrollo de insuficiencia renal o fallecimiento en el 50 % de los casos con nefropatía lúpica membranosa a los veinte años de seguimiento.

Presentamos los resultados clínicos y analíticos de un estudio abierto de tratamiento con CFIV en pacientes con nefropatía lúpica en sus formas proliferativa difusa y membranosa.

### Pacientes y métodos

#### *Selección de pacientes (tabla I)*

Seleccionamos pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso según criterios de la ARA<sup>23</sup> y diagnóstico histológico de nefropatía lúpica proliferativa o membranosa según criterios de la OMS. Los criterios de exclusión fueron: 1) aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/min y biopsia renal con elevado índice de cronicidad; 2) infección mayor en las cuatro semanas pre-

**Tabla I.** Características de los pacientes al inicio del estudio

|   | Grupo I:<br>GN proliferativa-difusa | Grupo II:<br>GN membranosa |
|---|-------------------------------------|----------------------------|
| Número de pacientes .....                 | 9                                   | 5                          |
| Sexo (varones/mujeres) .....              | 2/7                                 | 1/4                        |
| Edad (años) .....                         | 29,1 ± 4,09                         | 28,6 ± 5,78                |
| Creatinina plasmática (mg/dl) .....       | 1,4 ± 0,36                          | 0,96 ± 0,08                |
| Proteinuria (g/24 h) .....                | 4,2 ± 0,96                          | 9,4 ± 3,8                  |
| Hematuria (hematíes/minuto) .....         | 120.028 ± 43.480                    | 20.250 ± 3.983*            |
| Albúmina plasmática (g/dl) .....          | 2,4 ± 0,3                           | 2,7 ± 0,5                  |
| Colesterol plasmático (mg/dl) .....       | 317 ± 68,6                          | 276 ± 26,8                 |
| Fracción 3ª del complemento (mg/dl) ..... | 43,5 ± 35                           | 71,2 ± 15,2                |
| Anticuerpos anti-DNA (título: 1/) .....   | 894 ± 372                           | 140 ± 116*                 |

GN: glomerulonefritis. Los valores se expresan como media ± error estándar de la media;  
\* p < 0,01.

vias al inicio de tratamiento; 3) embarazo; 4) leucopenia con recuentos persistentes menores de 2.500 células/mm<sup>3</sup>; 5) sensibilización a la ciclofosfamida, y 6) negativa del paciente. A todos los pacientes se les aconsejó la toma de medidas anticonceptivas apropiadas y fueron advertidos especialmente sobre la probabilidad de fallo gonadal.

Se reclutaron 14 pacientes con nefropatía lúpica (grupo I = proliferativa difusa, n = 9; grupo II = membranosa, n = 5). Su edad media fue de 28,5 años (rango 15-57). Once eran mujeres; 10 pacientes (cinco en el grupo I y todos los pacientes del grupo II) presentaron clínica extrarrenal articular; dos pacientes (en el grupo I) eran hipertensos y en 12 se apreciaba edema periférico. La biopsia renal percutánea se estudió con microscopio óptico, electrónico y técnicas de inmunofluorescencia. El tiempo medio desde la biopsia hasta el inicio del tratamiento fue inferior a un mes. No se cuantificaron índices de cronicidad y actividad. Hasta la fecha se han realizado tres rebiopsias por indicación clínica: en dos de ellas (grupo I) se objetivó esclerosis glomerular extensa, tras veinte y veinticuatro meses de tratamiento, respectivamente, ambas pacientes padecían hipertensión arterial y la biopsia inicial había presentado gran actividad inflamatoria en un caso (con creatinina inicial de 3,5 mg/dl y de 0,9 mg/dl en el momento de la rebiopsia), y alto grado de esclerosis en el otro (con creatinina plasmática inicial de 1,2 mg/dl y 2,2 mg/dl en la rebiopsia). La tercera biopsia (grupo II tras doce meses de tratamiento) mostró una importante actividad inflamatoria y la creatinina plasmática se mantuvo estable en 1 mg/dl.

#### Protocolo terapéutico

Todos los pacientes eran evaluados simultáneamente por un nefrólogo y un internista y hospitalizados durante veinticuatro horas para cada dosis de CFIV. Se administró la CFIV a dosis iniciales de 500 mg/m<sup>2</sup> de

superficie corporal. Los pacientes recibieron hidratación intravenosa las veinticuatro horas ulteriores y para evitar náuseas o vómitos se pautó metoclopramida u ondansetrón. El día +10 tras la administración de CFIV se realizaba recuento leucocitario que servía de control para indicar la dosis de ciclofosfamida posterior. Como pauta habitual si la cifra leucocitaria era superior a 3.500 células/mm<sup>3</sup>, la dosis subsiguiente de CFIV se incrementaba en un 25 %, y si inferior a 2.500, la dosis se reducía en el mismo porcentaje. La dosis máxima administrada ha sido de 1.000 mg/m<sup>2</sup>. La CFIV se administró mensualmente al menos durante seis meses y se mantuvo este intervalo hasta que descendieron la proteinuria por debajo de 1 g/24 h y la hematuria inferior a 20.000 hematíes/minuto (*remisión parcial*). En este momento el intervalo de administración de CFIV se transformaba en trimestral, manteniéndolo hasta alcanzar una proteinuria menor de 0,5 g/24 h y microhematuria inferior a 5.000 hematíes/minuto, estables durante tres ciclos trimestrales consecutivos (*remisión completa*). Todos los pacientes recibieron prednisona a dosis bajas (5-10 mg días alternos) desde el comienzo del tratamiento. En dos casos se emplearon de forma intermitente dosis mayores (30-60 mg/día) para controlar una clínica articular florida, con descenso rápido una vez controlada la agudización. La evaluación clínica y los estudios analíticos se realizaron los días 0 y +10 de cada mes durante el tratamiento y bimensualmente una vez finalizado el mismo. Las determinaciones analíticas consistieron en: hematuria con fórmula leucocitaria, ionograma, aclaramiento de creatinina, sedimento minutado, proteinuria en veinticuatro horas, glucemia, transaminasas, albúmina plasmática, colesterol total, triglicéridos, C3 y C4 y anti-DNA. El tiempo de seguimiento y análisis de los datos fue de treinta y seis meses para el grupo I y de doce para el II.

La valoración estadística se realizó mediante el contraste bilateral de datos pareados para las variables cuantitativas.

## Resultados

### Hallazgos analíticos (tablas II y III)

**Grupo I (proliferativa difusa):** La creatinina plasmática media descendió con el tratamiento en los seis primeros meses y se mantuvo estable en el seguimiento posterior. La proteinuria y la hematuria descendieron, alcanzando criterios de remisión parcial a los doce meses de seguimiento. La albúmina plasmática ascendió de forma significativa a los seis ( $p < 0,05$ ) y doce meses ( $p < 0,01$ ) de tratamiento. El colesterol total descendió paulatinamente sin significación estadística. Los parámetros inmunológicos C3 y anti-DNA se normalizaron con el tratamiento y la remisión de la actividad. En el tiempo de análisis de los datos cinco pacientes estaban en remisión completa (más de doce meses de seguimiento tras suspender el tratamiento), dos mantenían actividad (considerando actividad la existencia de proteinuria  $> 1$  g/24 h y hematuria  $> 20.000$  hematíes/minuto) y tratamiento, y otros dos presentaban esclerosis glomerular en la rebiopsia, uno con deterioro de función renal (creatinina plasmática de 2,2 mg/dl) y el otro con creatinina plasmática estable en 0,9 mg/dl al

cabo de doce meses de seguimiento tras suspender el tratamiento.

**Grupo II (membranosa):** La creatinina plasmática permaneció estable o mejoró en todos los pacientes. En los seis meses iniciales se observó descenso de la proteinuria, ascenso de la albúmina y normalización en las cifras de colesterol. Los parámetros inmunológicos permanecieron estables en títulos cercanos a la normalidad. En este grupo se observó un aumento de la microhematuria tras seis meses de tratamiento, con descenso a niveles basales posteriormente. Tras veintidós meses de tratamiento, cuatro pacientes persistieron en actividad y en un caso hubo de suspenderse el tratamiento por leucopenia ( $< 2.000$  leucocitos/mm<sup>3</sup>) persistente. Se incluye este paciente en los análisis a los seis meses porque el tratamiento se le suspendió el décimo mes.

### Toxicidad

Tres pacientes desarrollaron leucopenia que motivó descenso de dosis y retraso en la administración de la CFIV y en un caso la suspensión del tratamiento por

**Tabla II.** Evolución de los parámetros analíticos en el grupo I (GN proliferativa-difusa)

|   | Basal               | 6 meses            | 1º año             | 2º año           | 3º año           |
|---|---------------------|--------------------|--------------------|------------------|------------------|
| Número de pacientes .....                 | 9                   | 9                  | 9                  | 6                | 5                |
| Creatinina plasmática (mg/dl) .....       | 1,4 ± 0,36          | 0,8 ± 0,07         | 1,18 ± 0,23        | 1,05 ± 0,21      | 0,95 ± 0,19      |
| Proteinuria (g/24 h) .....                | 4,2 ± 0,96          | 3,9 ± 1,25         | 2,3 ± 0,96         | 1,4 ± 0,58       | 1,2 ± 0,53       |
| Hematuria (hematíes/minuto) .....         | 120.028<br>± 43.480 | 69.133<br>± 29.481 | 24.022<br>± 12.747 | 5.000<br>± 2.070 | 7.536<br>± 3.077 |
| Albúmina plasmática (g/dl) .....          | 2,4 ± 0,3           | 3,1 ± 0,34*        | 3,7 ± 0,29**       | 3,7 ± 0,22       | 3,9 ± 0,03       |
| Colesterol plasmático .....               | 317 ± 68,6          | 267 ± 39,1         | 238 ± 31,5         | 191 ± 35         | 195 ± 30         |
| Fracción 3ª del complemento (mg/dl) ..... | 43,5 ± 35           | 58,7 ± 55          | 65,3 ± 6,11        | 72,5 ± 10,2      | 66 ± 4,6         |
| Anticuerpos anti-DNA (título: 1/). .....  | 894 ± 372           | 357 ± 218          | 100 ± 95           | 56 ± 47          | 116 ± 92         |

Los valores se expresan como: media ± error estándar de la media  
\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

**Tabla III.** Evolución de los parámetros analíticos en el grupo II (GN membranosa)

|   | Basal          | 6 meses         | 1º             |
|---|----------------|-----------------|----------------|
| Número de pacientes .....                 | 5              | 5               | 4              |
| Creatinina sérica (mg/dl) .....           | 0,96 ± 0,1     | 0,85 ± 0,06     | 0,85 ± 0,07    |
| Proteinuria (g/24 h) .....                | 9,4 ± 3,8      | 2,7 ± 0,97      | 2,25 ± 1,02    |
| Hematuria (hematíes/minuto) .....         | 20.250 ± 3.892 | 61.805 ± 35.506 | 13.733 ± 4.459 |
| Albúmina plasmática (g/dl) .....          | 2,7 ± 0,54     | 3,2 ± 0,42      | 3,4 ± 0,40     |
| Colesterol plasmático .....               | 276 ± 26,8     | 246 ± 32,8      | 226 ± 16,2     |
| Fracción 3ª del complemento (mg/dl) ..... | 71,2 ± 15,2    | 67,2 ± 11,9     | 67,5 ± 27,5    |
| Anticuerpos anti-DNA (título: 1/). .....  | 140 ± 116      | 227 ± 192       | 101 ± 66,4     |

Los valores se expresan como: media ± error estándar de la media.

leucopenia persistente. Dos pacientes presentaron amenorrea y el estudio de la función ovárica tras la finalización del tratamiento fue normal en un caso y demostrativa de insuficiencia ovárica en otro, que precisó tratamiento hormonal sustitutivo. Un pequeño grupo de pacientes padeció náuseas y vómitos importantes a pesar del tratamiento antiemético. No detectamos ningún caso de cistitis hemorrágica macroscópica. No observamos ningún episodio de infección mayor ni por *herpes virus*. En ningún caso las complicaciones del tratamiento exigieron ingreso hospitalario.

## Discusión

El pronóstico de la nefropatía lúpica ha mejorado en las últimas décadas en relación con diversos factores: el incremento de diagnóstico de las formas menos severas del lupus, la mejor comprensión del tratamiento hidroelectrolítico, la introducción de fármacos hipotensores y la de fármacos inmunosupresores<sup>24</sup>. Dentro de los tratamientos ensayados hasta la fecha, las diferentes combinaciones de fármacos inmunosupresores aportan los resultados más esperanzadores<sup>4-13</sup>. La plasmaféresis no parece añadir ningún beneficio<sup>14</sup> y los ensayos con anticuerpos monoclonales están aún en fase experimental<sup>25</sup>. Desde su descubrimiento los corticoides han sido el tratamiento habitual para la nefropatía lúpica<sup>2</sup>. La beneficiosa contribución de diferentes fármacos inmunosupresores ha sido difícil de probar<sup>26</sup>. Tras la publicación de los resultados de los distintos protocolos de inmunosupresión para la nefropatía lúpica por el grupo de Bethesda<sup>12</sup>, adoptamos la pauta terapéutica que demostraba mayor beneficio con menor riesgo: la CFIV en pauta discontinua. Las ventajas de esta modalidad de tratamiento serían: 1) una dosis acumulada inferior; 2) la seguridad en el cumplimiento terapéutico, y 3) la escasez de efectos adversos importantes a corto plazo.

La ciclofosfamida es un inmunosupresor que actúa fundamentalmente inhibiendo la actividad de los linfocitos B<sup>27</sup>. Su efecto antiinflamatorio es mínimo y por esta razón somos partidarios de administrar esteroides en dosis bajas, aunque esto puede ser discutible. La ciclofosfamida es metabolizada en el hígado y transformada en metabolitos activos que posteriormente se degradan a acroleína, sustancia responsable de la cistitis hemorrágica y mayor incidencia de neoplasias urinarias en pacientes tratados con este fármaco<sup>28</sup>.

La pauta más óptima de administración de CFIV aún está sin determinar. Inicialmente se emplearon dosis a intervalos trimestrales<sup>12</sup>. Posteriormente, la mayoría de los autores ha empleado la CFIV en intervalos mensuales<sup>13, 29, 30</sup>, aunque algunos autores apuntan a la periodicidad semanal de administración<sup>31</sup>. La duración del tratamiento y la indicación para suspenderlo tampoco está clara. En un ensayo aleatorizado, que compara la

efectividad de la CFIV en pauta corta (seis meses) y en pauta larga (dos años), se observa que la recidiva de actividad lúpica es significativamente más frecuente cuando el tratamiento dura seis meses<sup>30</sup>. La pauta que elegimos para la administración de CFIV difiere de otros autores en que es una pauta variable; variamos el tiempo de administración de forma individual según la respuesta de cada paciente. En nuestra pauta, asimismo, no buscamos la leucopenia postadministración de ciclofosfamida preconizada por la mayoría de los grupos. Hasta la fecha seis pacientes se encuentran sin tratamiento durante doce meses y no hemos observado recidivas de actividad lúpica. Los conceptos de *remisión parcial* y *remisión completa* nos han resultado útiles para homogeneizar las indicaciones de variación en el tratamiento. Respecto a los criterios requeridos para la remisión parcial y completa son arbitrarios y no hemos realizado biopsias rutinarias para comprobar la patología que subyace bajo la expresión clínica. Sin embargo, la exigencia de normalización del sedimento urinario y la mínima expresión de la proteinuria son criterios de remisión compartidos por otros grupos<sup>30</sup>. A pesar de la controvertida indicación del tratamiento inmunosupresor por la referida «benignidad» de la nefropatía lúpica membranosa<sup>4, 16</sup>, consideramos oportuno tratar a estos pacientes por varias razones: 1) de los pocos trabajos que se ocupan de la evolución de la nefropatía lúpica membranosa<sup>16-22</sup> solamente aquellos con más tiempo de seguimiento<sup>21, 22</sup> reportan un pronóstico más ominoso, con un 50 % de pacientes que evolucionan hacia la insuficiencia renal crónica terminal o fallecen; 2) es conocido<sup>32</sup> que pueden presentarse transformaciones desde formas membranosas a proliferativas, generalmente observadas en pacientes con reactivación sistémica o renal, y 3) todos nuestros pacientes que presentaban patología membranosa manifestaban un síndrome nefrótico severo, así como manifestaciones articulares de difícil control. En general, todos los grupos han aleatorizado y tratado pacientes con patología membranosa<sup>12, 29, 30</sup> aunque sin analizar los resultados por separado, probablemente por la escasez de pacientes en este grupo de patología. Cada vez se insiste más en la categorización de la nefropatía membranosa, dividiéndola en formas puras y formas asociadas a lesiones focales necrotizantes y/o proliferativas<sup>33</sup>. El pronóstico en cuanto a mortalidad o desarrollo de insuficiencia renal terminal es especialmente pésimo en las formas membranosas asociadas<sup>15</sup>, que se benefician hipotéticamente del tratamiento inmunosupresor. En nuestro grupo de enfermos no se realizó la categorización cuantificada de la nefropatía membranosa aunque consideramos oportuno efectuarlo en próximos pacientes. Respecto a los resultados obtenidos en nuestro grupo, el limitado número de pacientes y el escaso tiempo de seguimiento impiden extraer conclusiones. Resulta evidente el control del síndrome nefrótico durante el tratamiento pero se carece de potencia estadís-

tica para atribuir este beneficio a la ciclofosfamida. La necesidad de estudios controlados, preferentemente aleatorizados, parece obvia; sin embargo, reunir una muestra adecuada precisaría un estudio multicéntrico con un largo período de reclutamiento y seguimiento.

En relación con los efectos secundarios observados en el período de seguimiento, éstos han sido mínimos: la leucopenia sólo motivó la suspensión del tratamiento en un caso, la insuficiencia ovárica tiene una incidencia baja hasta ahora. No se observaron infecciones severas o leves ni cistitis hemorrágica macroscópica. Los pacientes con patología membranosa presentaron aumento de la hematuria al cabo de seis meses de iniciar tratamiento y es posible que fuera expresión de una mínima cistitis tóxica, pero en controles posteriores la hematuria descendió a niveles basales. Habrá que realizar seguimiento a largo plazo de estos pacientes para evidenciar si existe un incremento en la incidencia de neoplasias.

En la evaluación analítica todos los pacientes, excepto un caso, han mejorado o preservado la cifra de creatinina plasmática en ambos grupos. Para los pacientes con glomerulopatía proliferativa, la normalización del complemento y la disminución de los títulos anti-DNA constituyen marcadores de control inmunológico. El descenso en la proteinuria, ascenso (significativo en el grupo I) de la albúmina plasmática y la reducción del colesterol indican la remisión temprana del síndrome nefrótico con el tratamiento. Esto resulta especialmente esperanzador para el grupo de pacientes con nefropatía membranosa, aunque como hemos referido se precisan mayores tiempos de seguimiento y un grupo control para atribuir este beneficio al tratamiento con CFIV. En nuestra experiencia, la CFIV es una terapéutica útil para la nefropatía lúpica proliferativa, que mejora o preserva la función renal y reduce la proteinuria y la actividad del sedimento urinario en la mayoría de los casos. El hipotético beneficio del control del síndrome nefrótico en la evolución de la nefropatía lúpica membranosa habrá que confirmarlo en ensayos controlados. La dosis óptima, el intervalo de administración y la duración del tratamiento no están aún estandarizados, aunque las pautas prolongadas adquieren cada vez más predicamento frente a las cortas por la posibilidad de recidiva.

## Bibliografía

1. Balow JE, Tsokos GC: T and B lymphocyte function in patients with lupus nephritis: correlation with renal pathology. *Clin Nephrol* 21:93-97, 1984.
2. Pollak VE, Pirani CL, Schwartz FD: The natural history of the renal manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Lab Clin Med* 63:537-550, 1964.
3. Wallace DJ, Podell T, Weiner DPG, Klinenberg JR, Forouzes S, Dubois EL: Systemic lupus erythematosus - Survival patterns: experience with 609 patients. *JAMA* 245:934-938, 1981.
4. Balow JE, Austin HA III, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TT, Klippel JH, Steinberg AD, Plotz PH, Decker JL: Effect of treatment on the evolution of renal abnormalities in lupus nephritis. *N Eng J Med* 311:491-495, 1984.
5. Donadio JV, Holley KE, Ferguson RH, Ilstrup DM: Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide. *N Eng J Med* 299:1151-1155, 1977.
6. Steinberg AD, Kaltreider HB, Staples PJ, Goetzl EJ, Tala N, Decker JL: Cyclophosphamide in lupus nephritis: A controlled trial. *Ann Intern Med* 75:165-171, 1971.
7. Hanh BH, Kantor WS, Osterland CK: Azathioprine plus prednisone compared with prednisone alone in the treatment of systemic lupus erythematosus: report of a prospective controlled trial in 24 patients. *Ann Intern Med* 83:597-605, 1975.
8. Dinant HJ, Decker JD, Klippel JH, Balow JE, Plotz PH, Steinberg AD: Alternative modes of cyclophosphamide and azathioprine therapy in lupus nephritis. *Ann Intern Med* 96:728-736, 1982.
9. Carette S, Klippel JH, Decker JL, Austin HA, Plotz PH, Steinberg AD, Balow JE: Controlled studies of oral immunosuppressive drugs in lupus nephritis: a long term follow up. *Ann Intern Med* 99:1-8, 1983.
10. Donadio JV, Holley KE, Wagoner RD, Ferguson RH, McDuffie FC: Treatment of lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and azathioprine. *Ann Intern Med* 99:1-8, 1983.
11. Felson DT, Anderson J: Evidence for the superiority of immunosuppressive drugs and prednisone over prednisone alone in lupus nephritis: results of a pooled analysis. *N Eng J Med* 311:1528-1533, 1984.
12. Austin HA, Klippel JH, Balow JE, La Riche NGH, Steinberg AD, Plotz PH, Decker JL: Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Eng J Med* 314:614-619, 1986.
13. McCune WJ, Golbus J, Zeides W, Bohlke P, Dunne R, Fox DA: Clinical and immunologic effects of monthly administration of intravenous cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. *N Eng J Med* 318:1423-1431, 1988.
14. Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, Rohde RD, Lachin JM: A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. *N Engl J Med* 326:1373-1379, 1992.
15. Donadio JV Jr: Treatment of membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant*, 7:97-104, 1992.
16. Baldwin DS, Gluck MC, Lowenstein J, Gallo GR: Lupus nephritis: clinical course as related to morphologic forms and their transitions. *Am J Med* 62:12-30, 1977.
17. Balow JE: Clinicopathologic correlations in lupus nephritis. Systemic lupus erythematosus: evolving concepts. *Ann Intern Med* 91:596-599, 1979.
18. Lee HS, Majais SK, Kasinath BS, Spargo BM, Katz AI: Course of renal pathology in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 77:612-629, 1984.
19. Donadio JV, Burgess JH, Holley KE: Membranous lupus nephropathy: a clinicopathologic study. *Medicine (Baltimore)* 56:527-536, 1977.
20. Schwartz MM, Kawalak LS, Roberts JL, Humes C, Lewis EJ: Clinical and pathological features of membranous glomerulonephritis of systemic lupus erythematosus. *Am J Nephrol* 4:301-311, 1984.
21. Appel GB, Cohen DJ, Pirani CL, Meltzer JI, Estes D: Long-term follow up of patients with lupus nephritis. A study bases on the classification of the World Health Organization. *Am J Med* 83:877-885, 1987.
22. Schwartz MM, Lan S, Bonsib SM, Gephardt GN, Sharma HM and the Collaborative Study Group: Clinical outcome of three discrete histologic patterns of injury in severe lupus glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 13:273-283, 1989.
23. Tan EM, Cohen AS, Fries J, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talai N, Winchester RJ: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25:689-695, 1982.

24. Steinberg AD: The treatment of lupus nephritis. *Kidney Int*, 30:769-787, 1986.
25. Wofsy D, Seamon WE: Reversal of advanced murine lupus in NZB/NZW F<sub>1</sub> mice by treatment with monoclonal antibody to L<sub>3</sub>T<sub>4</sub>. *J Immunol* 138:3247-3253, 1987.
26. Balow JE: Therapeutic trials in lupus nephritis: problems related to renal histology, monitoring of therapy and measures of outcome. *Nephron* 27:171-176, 1981.
27. Cupps TR, Edgar LC, Fauci AS: Suppression of human B lymphocyte function by cyclophosphamide. *J Immunol* 128:2453-2457, 1982.
28. Coox PJ: Cyclophosphamide cystitis: identification of acroleina as the causative agent. *Biochem Pharmacol* 28:2045-2049, 1979.
29. Frutos MA, Rivilla A, García I, Burgos D, Valera A, Martín-Reyes G, Cabello M, López de Novales E: Tratamiento con ciclofosfámidia intravenosa del lupus eritematoso sistémico severo. *Nefrología* 10:88-93, 1990.
30. Boumpas DT, Austin HA III, Vaughan 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.
31. Houssian FA, D'Cruz DP, Haga JH, Hughes GRV: Short course of weekly low-dose intravenous pulse cyclophosphamide in the treatment of lupus nephritis: a preliminary study. *Lupus* 1:31-35, 1991.
32. Morel-Maroger L, Mery JP, Droz D, Godin M, Verroust P, Koorisly O, Richet G: The course of lupus nephritis: contribution of serial renal biopsy. *Adv Nephrol Necker Hosp* 6:79-118, 1976.
33. Adler SG, Johnson K, Louis JS, Liebling MR, Cohen AH: Lupus membranous glomerulonephritis: Different prognostic subgroups obscured by imprecise histologic classifications. *Mod Pathol* 3:186-191, 1990.