

# Ciclofosfamida (CIC) en lupus eritematoso sistémico (LES): dosis acumulada y eventos adversos. Estudio multicéntrico

V. Bellomio<sup>1</sup>, A. Berman<sup>1</sup>, A. Spindler<sup>1</sup>, E. Lucero<sup>1</sup>, A. Peñalba<sup>1</sup>, M. Santana<sup>1</sup>, J. A. Maldonado Cocco<sup>2</sup>, G. Citera<sup>2</sup>, G. Gomez<sup>2</sup>, R. Fernández Sosa<sup>3</sup>, S. Paira<sup>4</sup>, S. Roverano<sup>4</sup>, C. Graf<sup>5</sup>, E. Rivero<sup>6</sup>, G. Ravazzano<sup>6</sup>, H. Venarotti<sup>6</sup>, L. Cayetti<sup>6</sup>, G. Espada<sup>7</sup>, S. Meiorin<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Posgrado de Reumatología, Facultad de Medicina, Hospital Padilla, Tucumán. <sup>2</sup> IREP, Buenos Aires. <sup>3</sup> Hospital R. Madariaga, Misiones.

<sup>4</sup> Hospital Cullen, Santa Fe. <sup>5</sup> Hospital San Martín, Paraná. <sup>6</sup> Hospital Cosme Argerich, Buenos Aires. <sup>7</sup> Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires.

## Resumen

**Objetivo:** Describir los eventos adversos (EA) asociados a ciclofosfamida y su relación con la dosis acumulada.

**Material y método:** Se revisaron las historias clínicas de pacientes con LES (Criterios ACR) de 6 centros de Reumatología de la Argentina. Se incluyeron 81 pacientes (72 mujeres y 9 hombres) que habían recibido tratamiento con pulsos mensuales de CIC (0,5-1g/m<sup>2</sup>). Se estudiaron los EA asociados a CIC, dosis acumulada, dosis de corticosteroides y actividad de la enfermedad al momento del evento. Se excluyeron los pacientes con otro tratamiento inmunosupresor.

**Resultados:** La edad de diagnóstico del LES fue  $\bar{x}$  26 años (DS 11,3); tiempo de evolución de la enfermedad  $\bar{x}$  6,2 años (DS 5,9). La edad al inicio de CIC fue  $\bar{x}$  30 años (DS 12,4). Se encontraron 105 eventos adversos asociados a CIC en 53 pacientes (65,4%). Infección (45%) fue el efecto más frecuente, fatal en 6 pacientes; intolerancia gástrica (náuseas y vómitos) en 21% y las citopenias 14,3%. Tres pacientes (2,8%) presentaron amenorrea y sólo una cistitis hemorrágica. No se detectaron neoplasias. La mediana de dosis acumulada al momento del EA fue 2600 mg. Al comparar los pacientes con y sin EA, no se encontraron diferencias significativas en el SLEDAI ni en la dosis de prednisona recibida. No se encontró asociación entre dosis acumulada de CIC y náuseas, vómitos, convulsiones y citopenias (p NS). Al aplicar el modelo de riesgo proporcional para eventos múltiples, el riesgo de infecciones aumentaba a mayor dosis de CIC. Los pacientes que fallecieron por sepsis recibieron una dosis mediana de CIC de 4000 mg.

## Summary

**Objective:** To describe the adverse events (AE) associated to cyclophosphamide (CYC) and its relation with the accumulated dose.

**Patients and Methods:** Clinical histories of 81 patients with SLE (ACR criteria) of 6 Rheumatology centers from Argentina were reviewed; 72 women and 9 men, who had received treatment with monthly pulses of CYC (0.5-1g/m<sup>2</sup>). The associated AE to CYC, accumulated doses, corticosteroids doses and SLE disease activity at the time of the event were studied. The patients with another immunosupresor treatment were excluded.

**Results:** The mean age at diagnosis of SLE was  $26 \pm 11.3$  years; time of SLE evolution of  $6.2 \pm 5.9$  years. The mean age at the beginning of CYC was  $30 \pm 12.4$  years. They were 105 adverse events associated to CYC in 53 patients (65.4%). Infection (45%) was the most frequent AE, fatal in 6 patients; gastric intolerance (nausea and vomiting) in 21% and cytopenias 14.3%. Three patients (2.8%) presented amenorrhoea and 1 patient hemorrhagic cystitis. We did not detect tumors. The median accumulated dose of CYC at the time of the AE was 2600 mg. When comparing the patients with and without AE, were not significant differences in the SLEDAI nor in the dose of prednisone received. There was not association between accumulated dose of CYC and nausea, vomiting, seizures, and cytopenias (p NS). When applying the proportional risk model for multiple events, the risk of infections increased to greater dose of CYC. The patients who died by sepsis received a median dose of CYC of 4000 mg.

## Correspondencia

Dra. Verónica I. Bellomio, Mendoza 931, San Miguel de Tucumán (4000). E-mail: vbellomio@arnet.com.ar

**Conclusiones:** 1) La dosis acumulada de CIC se asoció a infecciones: mayor dosis, mayor número de infecciones. 2) Náuseas, vómitos, convulsiones y citopenias fueron eventos independientes de la dosis de CIC.

**Palabras clave:** ciclofosfamida; lupus eritematoso sistémico; eventos adversos.

## Introducción

El uso de CIC en el tratamiento del LES<sup>1-4</sup> y otras enfermedades reumáticas<sup>5,6</sup> ha mejorado el pronóstico de estos pacientes en los últimos años. Sin embargo, se han descrito serias complicaciones infecciosas asociadas al efecto inmunosupresor<sup>7</sup> de CIC, sobre todo en pacientes que recibían concomitantemente altas dosis de prednisona<sup>8,9</sup>. La dosis acumulada de CIC oral se ha presentado como un fuerte predictor de daño gonadal<sup>10-12</sup> y neoplasias<sup>13-16</sup>. Esto, sumado a la toxicidad vesical y a la similar eficacia demostrada, ha convertido el uso de CIC en pulsos endovenosos (EV) mensuales en una de las principales elecciones terapéuticas en LES con compromiso de órganos mayores<sup>2,17</sup>. Dado que el efecto de la dosis de CIC se ha evaluado en los tratamientos por vía oral fundamentalmente, el objetivo de nuestro estudio fue describir los eventos adversos asociados a CIC EV en LES y su relación con la dosis acumulada.

## Material y método

Se incluyeron pacientes con LES (criterios ACR<sup>18</sup>) que habían recibido o se encontraban en tratamiento con CIC en pulsos EV mensuales y/o trimestrales a una dosis 0,5-1 g/m<sup>2</sup> superficie corporal, de 7 centros de Reumatología de la Argentina. Fueron revisadas sus historias clínicas, las cuales tuvieron un similar esquema de seguimiento en estos centros, y se excluyeron aquellos pacientes que habían sido tratados con otras drogas inmunosupresoras (metotrexato, azatioprina) o CIC oral dentro de los 3 meses previos al inicio de CIC EV y aquellos cuyos registros estuvieron incompletos. No todos los pacientes habían completado el esquema terapéutico, ya sea por haber presentado eventos adversos serios o muerte. Por ello, las dosis acumuladas totales de CIC oscilaron entre los 250 mg y 18000 mg. Los niños recibieron Mesna según protocolo pediátrico de administración de CIC, mientras que no fue administrado en ninguno de los adultos. La distribución

**Conclusions:** 1) The accumulated dose of CYC was associated to infections: to greater dose, greater number of infections. 2) Nauseas, vomiting, seizures, and cytopenias were independent adverse events of the dose of CYC.

**Key words:** cyclophosphamide, systemic lupus erythematosus, adverse events.

de los 81 pacientes por centro fue la siguiente: 35 pacientes (43%) de Tucumán, 10 (12%) del Hospital C. Argerich (Bs. As.), 10 (12%) de Misiones, 10 (12%) del Hospital de Niños R. Gutiérrez (Bs. As.), 9 pacientes (11%) del IREP (Bs. As.), 4 (5%) de Santa Fe y 3 (4%) de Paraná.

CIC fue administrada a 63 pacientes por glomerulonefritis lúpica, 5 compromiso del SNC, 5 glomerulonefritis asociada a otro daño mayor (SNC, anemia hemolítica y vasculitis), 4 vasculitis, y por compromiso de SNP y hemorragia pulmonar a 1 paciente en cada caso (en 2 pacientes la causa no fue determinada). Las variables estudiadas fueron: tiempo de evolución de la enfermedad, evento adverso asociado a CIC (inmediato o no), dosis acumulada de CIC, actividad del LES según puntaje de SLEDAI, dosis de meprednisona/día (o equivalente), muerte y causa de muerte. Todas estas variables fueron consideradas con cada dosis de CIC recibida. Las causas de muerte fueron tomadas de las historias clínicas.

**Análisis estadístico:** Se calculó Odds Ratio para cuantificar el grado de asociación; test t, Mann-Whitney y Kruskal-Wallis para comparar la distribución de las variables cuantitativas. El riesgo de tener complicaciones infecciosas con el aumento de la dosis acumulada se evaluó usando el modelo de riesgo proporcional de Cox<sup>19</sup>. El nivel de significancia establecido fue  $p < 0,05$ .

## Resultados

Se incluyeron 81 pacientes, 72 mujeres, con edad media de inicio de CIC de  $30 \pm 12,4$  años. El resto de las características de estos pacientes se presentan en la Tabla 1. Todos los pacientes iniciaron CIC con meprednisona asociada, y la mediana de dosis diaria al momento de recibir los pulsos fue 40 mg (IC 95%: 30-40). Se registraron 105 eventos adversos (Tabla 2) en 53 pacientes (65%). Infección fue la complicación más frecuente con 47 eventos en 30 pacientes (53%). De éstos, 24 fueron infecciones severas (6 sepsis, 5 herpes zoster, 4 abscesos, 4 neumonías, 2 TBC, 2 osteomielitis, 1 candidiasis sistémica) y 23 banales. No hubo

diferencias significativas en las dosis acumuladas de CIC según severidad de la infección (mediana 4000 mg vs. 3000 mg,  $p=0,36$ ).

Los eventos adversos que le siguieron en frecuencia fueron náuseas y vómitos como efecto inmediato a la administración de la droga (41,5%), con una dosis acumulada de CIC de 1050 mg (IC 95%: 1000-3000). Dentro de las 15 citopenias, 12 fueron leucopenias (sin neutropenia) y 3 de ellas cursaron esta complicación junto a una infección (celulitis, TBC extrapulmonar y neumonía). Sin embargo, la dosis acumulada de CIC no fue mayor en estos pacientes ( $p=0,1$ ). Los 3 episodios convulsivos se presentaron en 2 pacientes pediátricos, inmediato a la administración de CIC, habiéndose descartado otras causas responsables de convulsiones en LES (compromiso del SNC del LES, uremia, infección SNC o alteraciones metabólicas). Tres mujeres desarrollaron amenorrea precoz (6%) a una dosis acumulada de 6000 mg (IC 95%: 3000-9000) y sólo una paciente tuvo cistitis hemorrágica. No se registraron tumores durante el seguimiento.

Fallecieron 10 pacientes (12%), 6 por sepsis y 4 por actividad del LES, siendo las dosis acumuladas de CIC similares entre ellos ( $p=0,9$ ).

La dosis de meprednisona recibida al momento del evento infeccioso y el SLEDAI no fueron diferentes entre infectados y no infectados (Tabla 3). Se observó que el riesgo de infección aumentaba en la medida que se incrementaba la dosis acumulada de CIC, pero fue independiente este riesgo de la dosis de meprednisona recibida, mayor o menor a 40 mg/día ( $p=0,3$ ) (Figura 1). Los pacientes infectados presentaron entre 1 y 4 eventos infecciosos durante el tratamiento, y a mayor dosis acumulada de CIC, mayor fue el número de infecciones desarrolladas (Figura 2) aunque con un bajo nivel de significancia. Sin embargo, el riesgo de infección en relación a la dosis acumulada de CIC fue significativamente mayor ( $p=0,006$ ) en los pacientes que tuvieron una infección previa, comparado con quienes no presentaron eventos infecciosos anteriores (Figura 3).

## Discusión

Éste es el primer estudio multicéntrico que evaluó los eventos adversos en relación a dosis acumulada de CIC EV en pacientes con LES.

La toxicidad ovárica en pacientes tratados con CIC fue extensamente estudiada y su mecanismo analizado primariamente en modelos animales<sup>20,21</sup>. Una única inyección de

CIC en ratas reduce el número de células de la granulosa y de folículos ováricos, con una importante disminución del estradiol sérico. Esto activa el feedback negativo con las gonadotropinas hipofisarias: la FSH acelera el reclutamiento de más folículos que también son agredidos por CIC, sufren atresia y depleción prematura, en un círculo vicioso que se perpetúa. Este mecanismo, también aplicado al humano, podría explicar la mayor resistencia de las mujeres jóvenes a la falla ovárica, por su mayor reserva de folículos. En nuestras pacientes, la edad media de inicio de CIC fue de 30 años, mientras que el riesgo de amenorrea ya descrito es mayor en pacientes mayores de 35 años<sup>12,11</sup>. Quizás la causa de la baja frecuencia de amenorrea en nuestra serie (6%) comparada con lo descrito por Boumpas y col. (CIC EV)<sup>12</sup>, Wang y col.<sup>11</sup> y Mok y col. (CIC oral)<sup>10,17</sup>, se deba más que a la edad de las pacientes, a dosis inferiores de CIC o a la metodología de estudio utilizada.

A pesar de no haber recibido premedicación con Mesna, se registró sólo un caso de cistitis hemorrágica, complicación más frecuentemente descrita en pacientes con vasculitis de Wegener<sup>5,13</sup> y pacientes oncológicos con CIC oral<sup>22</sup>.

Dos niños desarrollaron convulsiones durante la administración de CIC, no habiéndose descrito previamente en pacientes con LES. Uno de ellos presentó un segundo episodio con crisis oculógiras que cedió al disminuir el ritmo de la infusión de CIC y con anticonvulsivantes. Existen pocos casos en la literatura de neurotoxicidad por CIC, éstos se presentan en pacientes pediátricos en tratamiento oncológico<sup>23</sup>. Un grupo español<sup>24</sup> describió un cuadro encefalopático en 3 niños tratados con asociación de quimioterápicos, entre ellos CIC, y propusieron como mecanismo causal la hipomagnesemia que pueden inducir estas drogas. Más extensamente se han estudiado los efectos sobre SNC de Ifosfamida, un alquilante antitumoral y análogo sintético de CIC, con el cual los pacientes pueden presentar efectos adversos de tipo encefalopático, cerebeloso, convulsiones y mioclonías<sup>25-29</sup>. Si bien la fisiopatología no está totalmente aclarada, su metabolito hepático cloroacetaldehído sería el responsable de la neurotoxicidad a nivel mitocondrial al atravesar la barrera hematoencefálica. Probablemente, este mismo mecanismo estaría implicado en la toxicidad del SNC de la CIC, aunque estudios con mayor número de pacientes serán necesarios para confirmarlo.

Las infecciones se han constituido, en los últimos años, en las complicaciones más comunes asociadas al uso de CIC<sup>7,9,30,31</sup>. CIC interfiere con el ADN, produce muerte celular, y además altera la función macrófaga y la respuesta de los linfocitos T y B<sup>1</sup>.

El estudio de Mok y col.<sup>17</sup>, que compara CIC oral y EV, encuentra mayor frecuencia de herpes zoster en este último grupo. En un análisis multifactorial sobre mortalidad en LES, nosotros describimos previamente que el uso de CIC estaba asociado a muerte de causa infecciosa<sup>32</sup>, mientras que Martin y col.<sup>33</sup> encontraron un 28% de infecciones en pacientes tratados con CIC EV. Coincidiendo, las infecciones fueron el evento adverso más frecuente en nuestra serie (53% de los complicados, IC 95%: 42-70%), algunas de ellas fatales, pero no se asociaron a la dosis acumulada de CIC en el momento de infectarse ni a la actividad del LES por SLEDAI. Tampoco se asociaron las infecciones a la dosis de meprednisona recibida, a diferencia de lo expuesto por Pryor y col.<sup>34</sup>, Noel y col.<sup>35</sup> y Badsha y col.<sup>36</sup>. No pudimos determinar para ninguno de los eventos adversos descriptos un punto de corte en la dosis acumulada de CIC a partir de la cual decir que el riesgo de presentar dicho evento se incrementa. Sin embargo, y éste es quizás el hallazgo más interesante de nuestro estudio, el hecho de haber presentado una infección previa aumentó significativamente el riesgo de infectarse nuevamente en las dosis sucesivas de CIC, aunque independientemente del valor de dicha dosis. Si bien aún no está aclarado, condiciones del huésped podrían interferir en estas complicaciones, como la alteración de la relación entre linfocitos CD4/CD8 circulantes<sup>9</sup>. También se han intentado explicar las infecciones a partir de la hipogammaglobulinemia con depleción de linfocitos B que acompaña a algunos pacientes con LES<sup>37</sup>, o también secundaria al uso de CIC<sup>38</sup>.

Sexo	72 mujeres - 9 hombres
Tiempo evolución LES (años)	$\bar{x}$ 6,2 ± 5,8
Tiempo de seguimiento (años)	$\bar{x}$ 5,1 ± 4,6
Edad al diagnóstico LES (años)	$\bar{x}$ 26 ± 11,3
Edad de inicio CIC (años)	$\bar{x}$ 30 ± 12,4
SLEDAI al inicio CIC (puntos)	$\bar{x}$ 19 ± 8,6
Dosis acumulada de CIC (mg)	Mediana 3000 (2500-4000)
Dosis de meprednisona (mg/día)	Mediana 40 (30-40)

**Tabla 1.** Características de los pacientes estudiados (n=81).

	Con Infecciones	Sin Infecciones	p
SLEDAI (puntos)	$\bar{x}$ 14,5 ± 6,9	$\bar{x}$ 14,6 ± 9,08	0,9
Dosis de meprednisona	$\bar{x}$ 29 ± 17,9	$\bar{x}$ 34 ± 21	0,15

**Tabla 3.** Relación entre infecciones, SLEDAI y dosis de meprednisona.

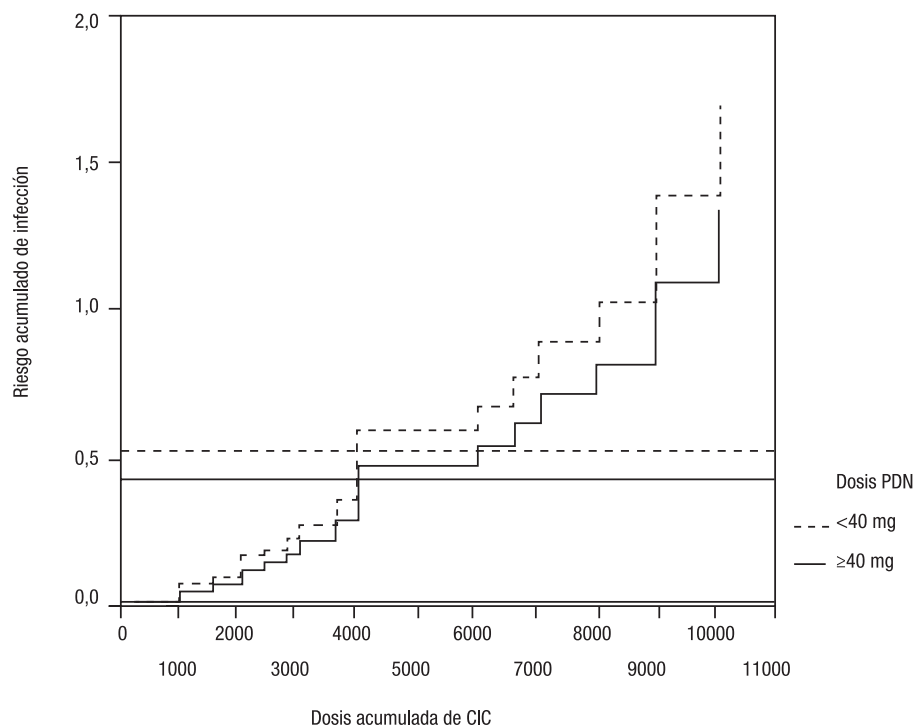
	Nº pacientes	Nº eventos	Dosis acumulada CIC mg (mediana)	IC 95%
<b>Infecciones</b>	<b>30</b>	<b>47</b>	3300	2800-4000
<b>Náuseas/vómitos</b>	<b>16</b>	<b>22</b>	1050	1000-3000
<b>Citopenia</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	2800	1000-5000
<b>Alopecia</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	1000	250-3000
<b>Astenia</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	1000	1000-6000
<b>Convulsiones</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	1750	1600-2400
<b>Amenorrea</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	6000	3000-9000
<b>Cefalea</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	750	500-1000
<b>Elevación de transaminasas</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	500	-
<b>Alergia</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	3000	-
<b>Cistitis hemorrágica</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	7000	-
<b>TOTAL</b>	<b>53*</b>	<b>105</b>		

\*Algunos pacientes tuvieron más de 1 EA.

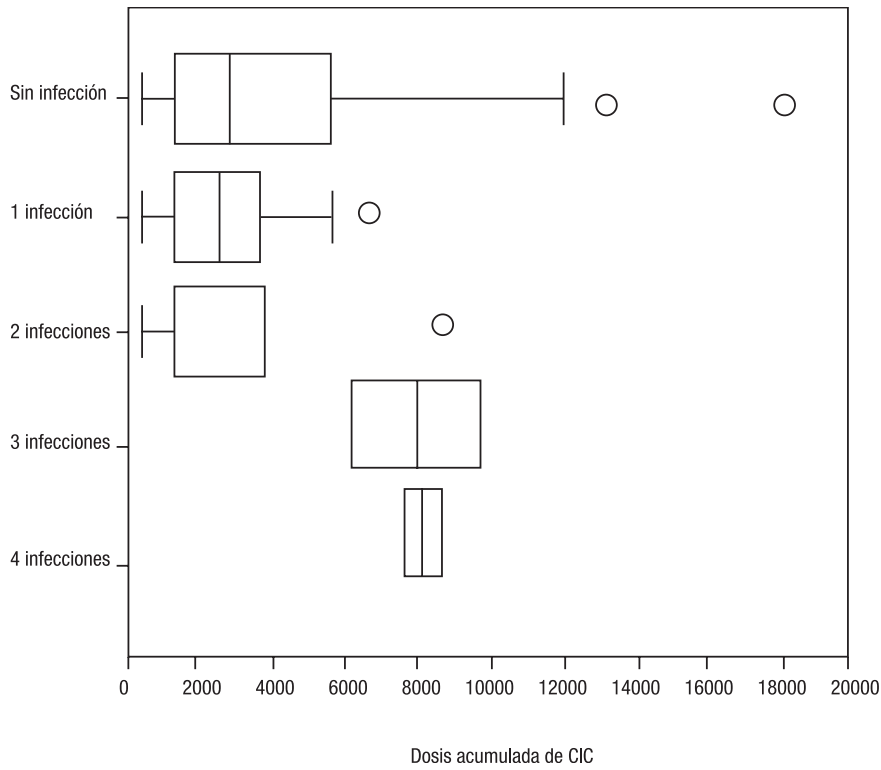
**Tabla 2.** Eventos adversos asociados a CIC EV.

Dado que las infecciones se han constituido en la primera causa de muerte en LES<sup>39,40</sup> en la última década, y CIC EV sigue utilizándose con frecuencia<sup>41,42</sup>, estudios prospectivos serían necesarios para identificar en aquellos

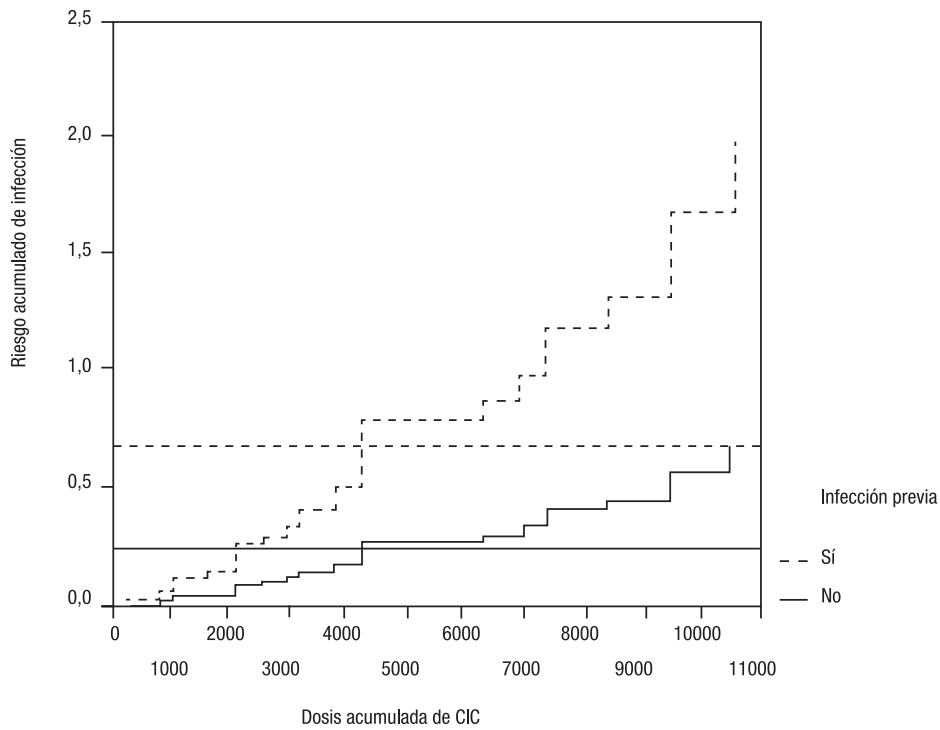
pacientes que necesiten recibir tratamiento con CIC, una mayor predisposición a complicaciones infecciosas, permitiendo prevenir las o modificar la terapéutica inmunosupresora a implementar.



**Figura 1.** Dosis acumulada de CIC y riesgo de infección: relación con dosis de meprednisona (PDN).



**Figura 2.** Dosis acumulada de CIC y nº de infecciones (n = 81).



**Figura 3.** Dosis acumulada de CIC y riesgo de infección: relación con infecciones previas.



## Bibliografia

1. Fox DA, McCune WJ. Immunosuppressive drug therapy of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20:265-299.
2. Sessoms SL, Kovarsky J. Monthly intravenous cyclophosphamide in the treatment of severe systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1984; 2:247-251.
3. Boumpas DT, Austin HA, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH, Balow JE. Controlled trial pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse CYC in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992; 340:741-745.
4. Neuwelt CM, Lacks S, Kaye BR, Ellman JB, Borenstein DG. Role of intravenous cyclophosphamide in the treatment of severe neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1995; 98:32-41.
5. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, de Groot K, Rudert H, Nölle B, Heller M, Gross W. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's Granulomatosis. Long term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum* 2000 May; 43(5):1021-1032.
6. Fox DA, McCune WJ. Immunologic and clinical effects of cytotoxic drugs used in treatment of rheumatoid arthritis and lupus erythematosus. *Concepts Immunopatol* 1989; 7:20-78.
7. Segal BH, Sneller MC. Infectious complications of immunosuppressive therapy in patients with rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23(2):219-237.
8. McCune WJ, Golbus J, Zeldes W, Bohlke P, Dunne R, Fox DA. Clinical and immunologic effects of monthly administration of intravenous cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1988; 318:1423-1431.
9. Morgan MC, Matteson E, Dunne R, Brown M, Fox DA, McCune WJ. Complications of intravenous cyclophosphamide: association of infections with high daily doses of prednisone in lupus patients. *Arthritis Rheum* 1990; 33 (Suppl 5) R27 (abstract).
10. Mok CC, Lau CS, Wong RW. Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. *Arthritis Rheum* 1998 May; 41 (5):831-837.
11. Wang CL, Wang F, Bosco JJ: Ovarian failure in oral cyclophosphamide treatment for systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995, 4:11-14.
12. Boumpas DT, Austin HA, Vaughan EM, Yarboro CH, Klippel JH, Balow JE. Risk of sustained amenorrhoea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med* 1993; 119:366-369.
13. Talar-Williams C, Hijazi PYM, Walther MM, Linehan WM, et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener's Granulomatosis. *Ann Intern Med* 1996; 124:477-484.
14. Baltus JA, Boersma JW, Hartman AP, Vandenbroucke JP. The occurrence of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with cyclophosphamide: a controlled retrospective follow-up. *Ann Rheum Dis* 1983; 42:368-373.
15. Ginzler E, Feldman D, Giovaniello G, Fruchter R, Schorn K, Singer J. The association of cervical neoplasia (CN) and SLE. *Arthritis Rheum* 1989; 32(Suppl):S30.
16. Nyberg G, Eriksson O, Westberg NG. Increase incidence of cervical atypia in women with systemic lupus erythematosus treated with chemotherapy. *Arthritis Rheum* 1981; 24:648-650.
17. Mok CC, Tsz Kwan Ho C, Siu YP, Chan KW, et al. Treatment of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis: a comparison of two cyclophosphamide-containing regimens. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(2):256-64.
18. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271-1277.
19. Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc* 1972; 34:187-202.
20. Ataya KM, Moolhissi K. Chemotherapy-induced premature ovarian failure: mechanism and prevention. *Steroids* 1989; 54:607-626.
21. Ataya KM, Valerote FA, Ramachi-Ataya AJ. Effects of cyclophosphamide on immature rat ovary. *Cancer Res* 1989; 49:1660-4.
22. Stillwell TJ, Benson RC Jr. Cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. A review of 100 patients. *Cancer* 1988; 61:451-457.
23. Nagarajan R, Peters C, Orchard P, Rydholm N. Report of severe neurotoxicity with cyclophosphamide. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22(6):544-546 (letter).
24. Sanchez-Carpintero R, Narbona J, Lopez de Mesa R, Arbizu J, Sierrasesumaga L. Transient posterior encephalopathy induced by chemotherapy in children. *Pediatr Neurol* 2001 Feb; 24(2):145-148.
25. Dourthe LM, Coutant G, Desrame J, Merrer J, Daly JP. Ifosfamide-related encephalopathy. Report of two cases. *Rev Med Interne* 1999; 20(3):264-266.
26. McVay JI, Wood AM. Suspected ifosfamide-induced neurotoxicity. *Pharmacotherapy* 1999; 19(12):1450-1455.
27. Pratt CB, Green AA, Horowitz ME, Meyer WH, et al. Central nervous system toxicity following the treatment of pediatric patients with ifosfamide/mesna. *J Clin Oncol* 1986; 4(8):1253-1261.
28. Meyer T, Ludolph AC, Munch C. Ifosfamide encephalopathy presenting with asterixis. *J Neurol Sci* 2002 Jul 15; 199(1-2):85-88.
29. Primavera A, Audenino D, Cocito L. Ifosfamide encephalopathy and nonconvulsive status epilepticus. *Can J Neurol Sci* 2002 may; 29(2):180-183 (abstract).
30. Bradley JD, Brandt KD, Katz BP. Infectious Complications of cyclophosphamide treatment for vasculitis. *Arthritis Rheum* 1989; 32:45-53.
31. Clark W. treatment of lupus nephritis: immunosuppression, general therapy, dialysis and transplantation. *Clin Invest Med*

- 1994; 17:588-601.
32. Bellomio V, Spindler AJ, Lucero E, Berman A, et al. Systemic lupus erythematosus: mortality and survival in Argentina. A multicenter study. *Lupus* 2000; 9:377-81.
  33. Martin F, Lawerys B, Lefebvre C, Devogelaer JP, Houssiau FA. Side-effects of intravenous cyclophosphamide pulse therapy. *Lupus* 1997; (3):254-257.
  34. Pryor BD, Bologna SG, Kahl LE. Risk factors for serious infection during treatment with cyclophosphamide and high-dose corticosteroids for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; 39(9):1474-1482.
  35. Noel V, Lortholary O, Casassus P, Cohen P, et al. Risk factors and prognostic influence of infection in a single cohort of 87 adults with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(12):1141-1144.
  36. Badsha H, Kong KO, Lian TY, Chan SP, Edwards CJ, Chng HH. Low-dose pulse methylprednisolone for systemic lupus erythematosus flares is efficacious and has a decreased risk of infectious complications. *Lupus* 2002; 11(8):508-513.
  37. Tsokos GC, Smith PL, Balow JE. Development of hypogammaglobulinemia in a patient with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1986; 81:1081-84.
  38. Song J, Park YB, Suh CH, Lee SK. Transient panhypogammaglobulinaemia and B-lymphocyte deficiency in a patient with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus after immunosuppressive therapy. *Clin Rheumatol* 2003 Feb; 22 (1):62-66.
  39. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center I. Causes of death. *J Rheumatol* 1995 Jul; 22(7):1259-64.
  40. Ward MM, Pyun E, Studensky S. Causes of death in systemic lupus erythematosus. Long-term follow-up of an inception cohort. *Arthritis Rheum* 1995; 38:1492-1499.
  41. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005; 353:2219-28.
  42. Grootsholten C, Snoek FJ, Bijl M, van Houwelingen HC, et al. Health-related quality of life and treatment burden in patients with proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide or azathioprine/ methylprednisolone in a randomized controlled trial. *J Rheumatol*. 2007;34:1699-707.