

Acta Médica
Grupo Ángeles

Volumen **4**
Volume

Número **1**
Number




Enero-Marzo **2006**
January-March

Artículo:




**Respuesta a ciclofosfamida intravenosa
en pacientes con neuropatía periférica
severa secundaria a enfermedades
reumáticas**

Derechos reservados, Copyright © 2006:
Grupo Ángeles Servicios de Salud

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



medigraphic.com



Respuesta a ciclofosfamida intravenosa en pacientes con neuropatía periférica severa secundaria a enfermedades reumáticas

FG Arévalo Martínez,* L Andrade Ortega,** F Irazoque Palazuelos***

Resumen

La neuropatía periférica (NP) es una manifestación frecuente de las enfermedades reumatológicas. Su evolución puede ser progresiva e incapacitante y su tratamiento pocas veces es satisfactorio. Por ello, decidimos evaluar la respuesta al tratamiento con pulsos mensuales de ciclofosfamida intravenosa (CFM IV) en un grupo de pacientes con NP asociada a diversas enfermedades reumáticas. Estudiamos 14 pacientes con NP severa, 8 secundaria a lupus eritematoso sistémico, 2 a Sjögren primario y 4 a poliarteritis nodosa. Se aplicó cuestionario y examen neurológico validados y estudios de neuroconducción previo y después de 6 pulsos mensuales de CFM IV. Todos los pacientes fueron mujeres con edad de diagnóstico de la NP de 39.4 años. El 48.2% de los pacientes mejoró con el tratamiento. Este grupo de pacientes tuvo menor edad al momento del diagnóstico y un tiempo de evolución menor que los pacientes que no respondieron al tratamiento. La CFM puede ser una opción terapéutica en pacientes con NP severa. El diagnóstico y tratamiento tempranos pueden ser factores determinantes para lograr una mejor respuesta.

Palabras clave: Neuropatía periférica, enfermedades reumatológicas, ciclofosfamida intravenosa, lupus eritematoso sistémico, poliarteritis nodosa.

Summary

Peripheral neuropathy (PN) is a frequent manifestation from rheumatic diseases. Its evolution could be progressing and disabling and its treatment is very seldom satisfactory. Because of this, we decided to evaluate the response to the treatment with monthly pulses of intravenous cyclophosphamide (MCPH IV) in a group of patients presenting PN associated to diverse rheumatic diseases. We studied fourteen patients suffering from serious PN, eight patients with PN secondary to systemic erythematous lupus, two patients presenting PN secondary to primary Sjogren, and four with PN secondary to nodal polyarteritis. A questionnaire and a validated neurological examination was performed and examination of conduction studies before and after 6 MCPH IV monthly pulses. All patients were women having been diagnosed PN at the age of 39.4 years old. The 48.2% of the patients got better due to the treatment. This group of patients was younger at the moment of the diagnosis and presented a shorter recovering time than the patients that had not presented any kind of response to the treatment. MCPH could be a therapeutic option in patients presenting severe PN. Early diagnosis and treatment are determining factors to achieve a better response.

Key words: Peripheral neuropathy, rheumatic diseases, intravenous cyclophosphamide, systemic erythematous lupus, nodal polyarteritis.

* Médico Reumatólogo, Hospitales Ángeles Metropolitano y Mocel.

** Médico Reumatólogo adscrito al Servicio de Reumatología CMN "20 de Noviembre", ISSSTE.

*** Jefe del Servicio de Reumatología CMN "20 de Noviembre", ISSSTE.

Correspondencia:

Hospital Angeles Metropolitano.
Tlacotalpan 59, consultorio 315, Col. Roma.
Correo electrónico: arevaloguillermo@hotmail.com

Aceptado: 23-01-2006.

INTRODUCCIÓN

Las neuropatías periféricas son manifestaciones neurológicas comunes de las enfermedades del tejido conectivo. La frecuencia de éstas varía entre las diferentes enfermedades reumáticas. La neuropatía periférica en pacientes con enfermedades reumáticas puede presentarse como mononeuropatía, polineuropatía y mononeuropatía múltiple (neuropatía multifocal). Éstas a su vez pueden clasificarse como axonal, desmielinizante y mixta y pueden ser sensorial, motora o sensoriomotora. Además, en algunos pacientes, la neuropatía

periférica puede presentarse como ganglionitis sensorial o neuropatía autonómica.¹ La neuropatía periférica secundaria a enfermedades reumáticas ocurre más comúnmente como resultado de inflamación en la pared vascular. La causa inmediata de la neuropatía vasculítica es la inflamación y la oclusión de la *vasa nervorum*, que provoca isquemia del nervio periférico. Esta oclusión diseminada de las arteriolas epineurales, o raramente de arteriolas perineurales o endoneurales, causa degeneración multifocal centrofascicular o degeneración sectorial de las fibras nerviosas que lleva a degeneración axonal.² Además de la neuropatía vasculítica, otros mecanismos de daño tisular están siendo investigados pero no han sido claramente establecidos.

La vasculitis reumatoide sistémica, histológicamente indistinguible de la poliarteritis nodosa (PAN), ocurre en un 5 a 15% de los pacientes con artritis reumatoide. De éstos, un 40 a 50% de pacientes desarrollarán una neuropatía vasculítica clínicamente aparente. El patrón clínico más común en pacientes con artritis reumatoide es la mononeuropatía múltiple.³

En algunas de las vasculitis sistémicas (como son la PAN, la granulomatosis de Wegener y el síndrome de Churg-Strauss) las neuropatías periféricas son frecuentes, ocurriendo en un 20 a 60% de los pacientes. El patrón clínico de la neuropatía varía. Aunque la mononeuropatía múltiple es el patrón más común, la polineuropatía simétrica ocurre también con frecuencia. Otros patrones clínicos son infrecuentes.^{2,4}

La prevalencia de neuropatía periférica en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), usualmente polineuropatía, varía entre el 2 a 18% de los pacientes.⁵ Existe vasculitis en sólo un pequeño porcentaje de pacientes. Más frecuentemente, las biopsias de nervio sural muestran inflamación no específica, incluyendo infiltrado mononuclear perivascular y engrosamiento de la íntima.

En pacientes con síndrome de Sjögren primario (SSP) la neuropatía periférica se manifiesta principalmente como ganglionitis sensorial, neuropatía autonómica y polineuropatía. La prevalencia de neuropatía periférica en SSP ha sido estimada en 10 a 30%, y de éstos, se demuestra un mecanismo vascular en sólo unos pocos pacientes.⁶

No se han realizado estudios formales sobre el tratamiento de pacientes con neuropatía periférica severa secundaria a enfermedades reumáticas. La prednisona sola con frecuencia provee una adecuada supresión de la neuropatía vasculítica no sistémica. La neuropatía debida a PAN y granulomatosis de Wegener usualmente requiere ciclofosfamida (CFM) para suprimir la actividad de la enfermedad. La CFM también está indicada en la neuropatía periférica vasculítica no sistémica si ésta es rápidamente progresiva. El objetivo principal del tratamiento es suprimir la vasculitis para prevenir más daño al nervio periférico y secundariamente permitir la regeneración axonal.⁷

En este estudio analizamos la respuesta a la ciclofosfamida intravenosa (CFM IV) en 14 pacientes con neuropatía periférica severa secundaria a enfermedades reumáticas incluyendo 8 pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, 4 pacientes con diagnóstico de poliarteritis nodosa, y 2 pacientes con diagnóstico de síndrome de Sjögren primario.

OBJETIVO

Evaluar la respuesta al tratamiento con pulsos de ciclofosfamida intravenosa en pacientes con neuropatía periférica severa secundaria a enfermedades reumáticas.

PACIENTES Y MÉTODOS

El presente estudio incluyó 14 pacientes con enfermedades reumáticas y neuropatía periférica severa secundaria, quienes fueron atendidos en la consulta externa de reumatología entre los años 1997 al 2002. Ocho de los pacientes tenían diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, cuatro pacientes padecían de poliarteritis nodosa y dos de síndrome de Sjögren primario. El diagnóstico de neuropatía periférica fue realizado con base en el cuadro clínico del paciente y por medio de estudios electrofisiológicos. La neuropatía periférica fue evaluada por una suma de puntos clínicos para síntomas y signos, por medio de un cuestionario validado y un examen neurológico estandarizado para evaluar síntomas y signos neurológicos en neuropatía periférica.⁸ En el cuestionario se estableció ausencia (0) o presencia (1) de: parestesias, entumecimiento, pérdida de destreza, e inestabilidad de la marcha. En el examen físico se estableció como normal (0) o anormal (1): sentido de posición, sensibilidad vibratoria, sensación de punzada, signo de Romberg, signo de Romberg parado talón-a-dedo, debilidad muscular, y los reflejos tendinosos. Se registró la suma de puntos para estos signos y síntomas (mínimo 0, máximo 11). La severidad de las parestesias fue graduada en una escala de 5 puntos (0, no; 1, temporal; 2, continua; 3, severa; 4, insoportable o inaguantable). La severidad de la neuropatía periférica fue graduada de acuerdo al National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCICTC) para neuropatía sensorial (Grado 0: no signos ni síntomas; Grado 1: parestesia mínima, pérdida de reflejos tendinosos profundos; Grado 2: parestesia moderada, pérdida sensorial objetiva; Grado 3: parestesia severa, pérdida sensorial interfiriendo con la función). La evaluación incluyó estudios electrofisiológicos para evaluar fundamentalmente los nervios mediano, ulnar, sural, tibial y peroneo, tomando como método de medición la latencia y amplitud sensorial y motora, la respuesta F y la velocidad de neuroconducción. Al final del tratamiento se

aplicó nuevamente el cuestionario y se realizó el examen físico, además de los estudios electrofisiológicos. Se comparó y evaluó la respuesta al tratamiento, considerando respuesta total la desaparición de los signos y síntomas, y respuesta parcial la reducción de por lo menos el 30 por ciento en la calificación validada y 1 grado en la severidad de las parestesias. En cada paciente se registraron variables demográficas, clínicas y variables relacionadas al tratamiento para determinar si alguna de ellas pudiera influir en la respuesta al tratamiento. Los pacientes habían recibido tratamiento a base de antineuríticos convencionales sin mejoría (AINE con complejo B, gabapentina, carbamacepina, antidepresivos tricíclicos). Todos los pacientes recibieron pulsos de ciclofosfamida intravenosa en dosis de 750-1,000 mg/m² de superficie corporal, administrándose un esquema mensual por 6 meses en forma semejante al usado para el tratamiento de pacientes con nefritis lúpica severa.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva como medidas de tendencia central y medidas de dispersión y estadística inferencial utilizando ANOVA, chi cuadrada, corrección de Yates, prueba exacta de Fisher, y la prueba de Kruskal-Wallis.

RESULTADOS

Catorce pacientes ingresaron al estudio. Todos fueron mujeres. Ocho de los pacientes tenían diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, cuatro poliarteritis nodosa y dos síndrome de Sjögren primario. En el *cuadro I* se muestran las características demográficas, clínicas y relacionadas al tratamiento de los pacientes que ingresaron al estudio. La edad promedio fue de 42.2 años (rango 23-61 años). La edad promedio al momento del diagnóstico de la enfermedad reumática fue de 38.4 años (rango 22-50 años). Al momento del diagnóstico de la neuropatía periférica el promedio de edad fue de 39.4 años (rango 22-56 años). El tiempo promedio que transcurrió desde el diagnóstico de la neuropatía periférica hasta el momento en que se inició el manejo con pulsos de ciclofosfamida intravenosa fue de 16.1 meses (rango 1-48 meses). El tiempo de seguimiento promedio fue de 20 meses (rango 8-29 meses). Las manifestaciones clínicas más frecuentes de los pacientes con neuropatía periférica secundaria a las enfermedades reumáticas previamente mencionadas fueron: parestesia; 14, pérdida de destreza; 2, inestabilidad en la marcha; 10, sensación de punzada; 14, alteración de reflejos osteotendinosos; 10, y disminución de la fuerza muscular; 10. La calificación del cuestionario validado fue de 4.42 (rango de 2 a 7). Según la

clasificación de la NCICTC, todos los pacientes tuvieron neuropatía periférica severa (Grado III).

Los resultados iniciales de los estudios electrofisiológicos demostraron en 12 pacientes polineuropatía, que se clasificó como moderada en 8 y severa en 4. La polineuropatía fue sensoriomotora en los 12 pacientes, con predominio axonal en 6 y mixta en el resto. En 2 pacientes ocurrió mononeuropatía moderada, que fue de tipo axonal. Los nervios más afectados fueron: peroneo 14, sural 12, tibial 8, mediano 6 y ulnar 6.

De los 14 pacientes que ingresaron al estudio en 6 se consideró que hubo una buena respuesta al tratamiento, con descenso en la puntuación total de la neuropatía de 4.66 a 0.33 y de por lo menos un grado en la calificación del NCICTC. La respuesta terapéutica fue total en cuatro y parcial en dos. Los otros ocho pacientes que ingresaron al estudio no respondieron al tratamiento ya que el cambio en los síntomas y signos o en los estudios electrofisiológicos fue mínimo o nulo. En el *cuadro II* se muestra la puntuación de la neuropatía al inicio y posterior al tratamiento en los dos grupos de pacientes.

Cuadro I. Características generales de los pacientes.

Variables	N = 14	%
Edad (promedio, en años)	42.2 (rango 23-61)	
Edad al diagnóstico de enfermedad reumática (promedio, en años)	38.4 (rango 22-50)	
Edad al diagnóstico de la neuropatía periférica (promedio, en años)	39.4 (rango 22-56)	
Tiempo del diagnóstico al inicio del tratamiento (promedio, meses)	16.1 (rango 1-48)	
Parestesia	14	100
Pérdida de destreza	2	14.2
Inestabilidad en la marcha	10	71.4
Sentido posición	0	
Sensibilidad vibratoria	0	
Sensación de punzada	14	100
Signo de Romberg	0	
Signo de Romberg parado talón-a-dedo	0	
Reflejos osteotendinosos	10	71.4
Fuerza muscular	10	71.4
Puntuación de la neuropatía (promedio)	4.42 (rango 2-7)	
Severidad de la neuropatía	Grado III	
Duración del tratamiento (en meses)	6	
Tiempo de seguimiento (promedio, en meses)	20 (rango 8-29)	

Cuadro II. Puntuación inicial/final en pacientes con/sin respuesta.

Pacientes	Respondieron n = 6		No respondieron n = 8	
	Inicial	Final	Inicial	Final
1	7	1		
2	7	1		
3	5	0		
4	5	0		
5	2	0		
6	2	0		
7			2	2
8			2	2
9			5	5
10			5	5
11			5	5
12			5	5
13			5	5
14			5	5
Puntuación total (promedio)	4.66	0.33	4.25	4.25

En relación con el tipo de neuropatía, los 6 pacientes que mejoraron tenían una polineuropatía sensoriomotora (4 moderada y 2 severa), dos de ellas de predominio axonal y el resto mixta, con afección al nervio sural (6/6), peroneo (6/6), tibial (4/6), mediano (4/6) y ulnar (2/6); de los 8 pacientes que no mejoraron con el tratamiento, 6 tenían polineuropatía sensoriomotora (4 moderada y 2 severa), 4 de ellas de predominio axonal y el resto mixta, con afección al nervio peroneo (6/8), sural (6/8), tibial (4/8), ulnar (4/8) y mediano (2/8); dos de los pacientes que no respondieron al tratamiento tenían mononeuropatía axonal moderada del nervio peroneo izquierdo. En el *cuadro III* se muestran los resultados de los estudios electrofisiológicos al inicio y posterior al tratamiento en los dos grupos de pacientes.

Al comparar la mejoría clínica con los resultados de los estudios electrofisiológicos, encontramos poca correlación entre ambos.

Con objeto de evaluar si existían algunos factores que pudieran predecir la respuesta al tratamiento establecido, se analizaron las características de los pacientes que tuvieron una buena respuesta al tratamiento y de los que no respondieron al mismo. Los diagnósticos reumatológicos en los pacientes con buena respuesta fueron 4 pacientes con LES y 2 pacientes con PAN, y en los que no respondieron fueron 4 pacientes con LES, 2 pacientes

Cuadro III. Resultado de los estudios electrofisiológicos inicial/final en pacientes con/sin respuesta.

Pa- cien- tes	INICIAL					FINAL				
	PN severa	PN mode- rada	PN leve	MN mode- rada	MN leve	PN severa	PN mode- rada	PN leve	MN mode- rada	MN leve
1*		X (m)						X (a)		
2*		X (m)						X (a)		
3*	X (m)							X (a)		
4*	X (m)							X (a)		
5*		X (a)						X (a)		
6*		X (a)						X (a)		
7**				X (a)						X (a)
8**				X(a)						X (a)
9**	X (m)					X (m)				
10**	X (m)					X (m)				
11**		X (a)					X (m)			
12**		X (a)					X (m)			
13**		X (a)					X (m)			
14**		X (a)					X (m)			
m: mixta a: axonal										
										* con respuesta ** sin respuesta

Cuadro IV. Características generales de los pacientes con/sin respuesta.

Variables	Pacientes con respuesta (n = 6)	Pacientes sin respuesta (n = 8)
Lupus eritematoso sistémico	4	4
Poliarteritis nodosa	2	2
Síndrome de Sjögren primario	0	2
Edad (promedio, en años)	33 (rango 23-44)	49.2 (rango 44-61)
Edad al diagnóstico de enfermedad reumática (promedio, en años)	31.6 (rango 22-43)	43.5 (rango 40-50) p=0.094
Edad al diagnóstico de la neuropatía periférica (promedio, en años)	31.6 (rango 22-43)	45.2 (rango 41-56) p =0.095
Polineuropatía mixta	4	2
Polineuropatía axonal	2	4
Mononeuropatía axonal	0	2
Tiempo del diagnóstico al inicio del tratamiento (promedio, en meses)	5 (rango 1-11)	24.5 (rango 10-48) p=0.07
Duración del tratamiento (en meses)	6	6
Tiempo de seguimiento (promedio, en meses)	21.6 (rango 10-28)	18.7 (rango 8-29)

con PAN y 2 con SSP. La edad promedio en el grupo de los pacientes que respondieron al tratamiento fue menor (33 vs 49.2 años). También, en este mismo grupo de pacientes, la edad al momento del diagnóstico de la enfermedad reumática fue menor (31.6 vs 43.5 años, $p = 0.094$), al igual que la edad al momento del diagnóstico de la neuropatía periférica (31.6 vs 45.2 años, $p = 0.095$). El tiempo que transcurrió desde el diagnóstico de la neuropatía periférica hasta el inicio del tratamiento fue menor en el grupo de pacientes que respondió al tratamiento (5 vs 24.5 meses, $p = 0.07$).

El tiempo de seguimiento en el grupo que respondió fue de 21.6 meses (rango 10-28 meses) comparado al de 18.7 meses (rango 8-29 meses) del grupo que no tuvo buena respuesta. En el *cuadro IV* se muestran las características generales de los dos grupos de pacientes.

DISCUSIÓN

La neuropatía periférica asociada a las diferentes enfermedades reumáticas puede ser una manifestación severa, progresiva y muchas veces incapacitante. En diversos estudios se ha demostrado que esta manifestación es un dato de mal pronóstico y puede influir en la mortalidad de la enfermedad,³ lo que justifica su manejo agresivo.

Como en el caso de cualquier neuropatía axonal de tipo isquémico, el daño puede ser irreversible si no se

trata en forma oportuna. Aunque se han sugerido varias modalidades de tratamiento para este tipo de neuropatía, entre las que se incluyen: esteroides; 3, ciclofosfamida; 3, 9, 10 e inmunoglobulina intravenosa; 11, ninguno de estos tratamientos han sido evaluados en estudios controlados o con mediciones objetivas.

A pesar de que existe poca información en la literatura sobre la utilidad de la ciclofosfamida para la neuropatía periférica, la utilidad de este medicamento puede inferirse a partir de su empleo exitoso en vasculitis primarias que pueden cursar con neuropatía prominente, como poliarteritis nodosa y granulomatosis de Wegener¹² así como en la mayoría de las manifestaciones originadas por vasculitis en las diversas enfermedades reumáticas. Scott y cols. evaluaron un grupo de pacientes con artritis reumatoide y vasculitis y encontraron mejor evolución (incluyendo mejoría subjetiva de la neuropatía periférica) en los pacientes que recibieron pulsos de ciclofosfamida.¹³ También Martínez-Taboada y cols. encontraron buena respuesta en 2 pacientes con neuropatía periférica que fueron tratados con pulsos mensuales de ciclofosfamida.⁹

En este trabajo reportamos la respuesta a pulsos de ciclofosfamida intravenosa en 14 pacientes con neuropatía periférica severa que fueron tratados con pulsos mensuales de ciclofosfamida intravenosa por 6 meses. A diferencia de los reportes previos en la literatura, en los que la

valoración de la neuropatía y su evolución ha sido meramente subjetiva, en este trabajo aplicamos un cuestionario y exploración física validados, así como estudios electrofisiológicos para evaluar la respuesta terapéutica; esto permite una evaluación más fidedigna del resultado obtenido. Doce de los pacientes tenían polineuropatía y 2 mononeuropatía, en todos ellos la afección era severa e interfería en forma significativa con la función. En esta serie de pacientes encontramos buena respuesta al tratamiento con pulsos de ciclofosfamida intravenosa en el 42.8 por ciento de los pacientes; la proporción de pacientes con polineuropatía que mejoró y que no mejoró fue semejante y ninguno de los 2 pacientes con mononeuropatía respondieron al tratamiento. Esto contrasta con lo reportado en la literatura porque la mayoría de las respuestas satisfactorias a ciclofosfamida mencionadas corresponden a pacientes con mononeuropatía.^{9,12,14} Sin embargo, la falta de respuesta podría explicarse porque ambos pacientes con mononeuropatía tuvieron más retraso en el inicio del tratamiento.

Está bien establecida la importancia de la detección temprana y el tratamiento agresivo para lograr mejoría en los pacientes con enfermedad de tejido conectivo y vasculitis^{9,12,13} y esto parece especialmente cierto en los casos de neuropatía periférica secundaria a isquemia axonal, en los que el daño puede ser irreversible si no se administra tratamiento en forma oportuna.

En nuestros pacientes se observó que el inicio más temprano del tratamiento posterior al diagnóstico de la neuropatía se asoció con mejor respuesta al mismo. También encontramos que en los pacientes que respondieron, la edad al momento del diagnóstico de la enfermedad reumática y de la neuropatía periférica fue menor.

A pesar de que en la literatura se considera que debe usarse ciclofosfamida intravenosa en pulsos para el tratamiento de la neuropatía periférica cuando otras terapias no han sido satisfactorias, es posible que el uso de inmunosupresores potentes esté indicado en forma temprana si queremos obtener una mejor respuesta. Sin embargo, aún se requiere de más estudios clínicos prospectivos y controlados para poder evaluar la utilidad real de la ciclofosfamida intravenosa y de otros inmunosupresores en los pacientes con neuropatía periférica severa secundaria a enfermedades reumáticas.

CONCLUSIONES

La ciclofosfamida intravenosa probablemente está indicada en pacientes con neuropatía periférica severa secundaria a enfermedades reumáticas.

El diagnóstico y el tratamiento temprano en pacientes con neuropatía periférica severa es esencial para una respuesta exitosa y evitar secuelas.

La edad más temprana de inicio de la neuropatía periférica parece estar asociada a una mejor respuesta al tratamiento.

Estudios clínicos prospectivos bien diseñados son necesarios para definir el papel y la duración de los pulsos de ciclofosfamida intravenosa en pacientes con neuropatía periférica severa secundaria a enfermedades reumáticas.

REFERENCIAS

1. Asbury AK. *Disorders of nerve and muscle*. Principles of Internal Medicine Harrison's 15th edition; cap 377: 2498-2507.
2. Moore PM. Vasculitic neuropathies. *Neurology Neurosurgery & Psychiatry* 2000; 68: 271-274.
3. Puéchal X et al. Peripheral neuropathy with necrotizing vasculitis in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 1995; 38: 1618-1629.
4. Moore PM, Richardson B. Neurology of the vasculitides and connective tissue diseases. *Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1998; 65: 10-22.
5. Huynh C. Peripheral neuropathy in systemic lupus erythematosus. *J Clin Neurophysiol* 1999; 16: 164-168.
6. Barendregt PJ et al. Involvement of the peripheral nervous system in primary Sjögren syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2001; 60: 876-881.
7. Donaghy M. Treatment of autoimmune neuropathy. *Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2001; 71: 420.
8. Hilken PH et al. Peripheral neurotoxicity induced by docetaxel. *Neurology* 1996; 46: 104-108.
9. Martínez-Taboada VM et al. Mononeuritis multiplex in systemic lupus erythematosus: response to pulse intravenous cyclophosphamide. *Lupus* 1996; 5: 74-76.
10. Griffing JW. Neuropatías vasculíticas. *Rheumatic Disease Clinic of North America* 2001; 4: 75-84.
11. Pascual J et al. High-dose immunoglobulin for peripheral neuropathy associated with Sjögren syndrome. *Neurology* 1998; 51: 650-651.
12. Fauci AS et al. Cyclophosphamide therapy of severe systemic necrotizing vasculitis. *N Engl J Med* 1979; 301: 235-238.
13. Scott DG et al. Intravenous cyclophosphamide plus methylprednisolone in treatment of systemic rheumatoid vasculitis. *The American Journal of Medicine* 1984; 76: 377-384.
14. Abel T et al. Rheumatoid vasculitis: effect of cyclophosphamide on the clinical course and levels of circulating immune complexes. *Annals of Internal Medicine* 1980; 93: 407-413.

