



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**División de Estudios de Postgrado e Investigación
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**AZATIOPRINA VS MICOFENOLATO EN EL MANTENIMIENTO DE LA
REMISIÓN DE NEFROPATÍA PROLIFERATIVA, DE DICIEMBRE DEL
2000 A DICIEMBRE 2008 EN EL SERVICIO DE REUMATOLOGIA DEL
CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE**

**Trabajo de investigación que presenta:
ANGELA MEDINA FLORES**

**Para obtener el Diploma de la especialidad:
REUMATOLOGIA
Asesor de Tesis:
DRA. LILIA ANDRADE ORTEGA**



**No. De Registro de Protocolo
199-2010**

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO Y
JEFE DE SERVICIO DE REUMATOLOGÍA**

DRA. FEDRA IRAZOQUE PALAZUELOS

ASESOR DE TESIS

DRA. LILIA ANDRADE ORTEGA

SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DRA. AURA ARGENTINA ERAZO VALLE SOLIS

AUTOR DE TESIS

DRA. ANGELA MEDINA FLORES

AGRADECIMIENTOS

A Dios, fuente de toda ciencia y sabiduría.

A mis Padres, cuyo apoyo incondicional y sacrificio ha estado presente en todo momento de mi vida.

A mis hermanos, como ejemplo de esfuerzo, sacrificio y fortaleza, para quienes no hay nada imposible.

A mis maestros, por su tiempo, sus enseñanzas y su espíritu de servicio.

A mis amigos, confidentes y compañeros de especialidad, como parte importante de mi desarrollo personal, académico y profesional.

A los pacientes, que depositan su confianza en nosotros los médicos, para restablecer su salud.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO TEORICO	2
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	5
4. JUSTIFICACION	6
5. OBJETIVOS	8
5.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	8
6. DISEÑO METODOLOGICO.....	9
7. RESULTADOS.....	14
8. DISCUSION	20
9. CONCLUSIONES	22
10. ANEXOS	23
11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	26

1. INTRODUCCIÓN

La complicación más seria del lupus eritematoso sistémico, es la nefropatía lúpica (NL). Alrededor de dos tercios de los pacientes, tienen compromiso renal en algún momento de la enfermedad. La presentación varía, desde una proteinuria leve asintomática, hasta una glomerulonefritis rápidamente progresiva, con insuficiencia renal [1].

El manejo se divide en 2 fases: Inducción de la remisión y mantenimiento de la remisión. El primero incluye ciclofosfamida (CCF), de acuerdo al esquema de los Institutos Nacionales de Salud, que presentan toxicidad relacionada a la duración del tratamiento y dosis acumulada, que nos obliga a usar otro tipo de inmunosupresor menos tóxico y mejor tolerado. Los inmunosupresores más usados, son azatioprina (AZA) y micofenolato (MCF) [3].

2. MARCO TEORICO

En el lupus eritematoso sistémico, una de las complicaciones más serias es la nefritis lúpica. Aproximadamente dos tercios de los pacientes tienen compromiso renal en algún momento de su enfermedad. La presentación puede variar, desde una proteinuria leve asintomática, hasta una glomerulonefritis rápidamente progresiva, con insuficiencia renal [1].

El manejo de la nefropatía lúpica proliferativa severa puede dividirse en 2 fases, una inicial de inducción de la remisión, seguida de una fase de mantenimiento, la finalidad del tratamiento inmunosupresor, es inducir la remisión y prevenir las recaídas. Comúnmente, los tratamientos incluyen combinaciones de esteroides y agentes antiproliferativos como ciclofosfamida, azatioprina y ácido micofenólico. Sin embargo, los tratamientos utilizados para la inducción de la remisión, en base a ciclofosfamida y de acuerdo al esquema de los Institutos Nacionales de Salud, presentan toxicidad relacionada con la duración del tratamiento y la dosis acumulada, esto, nos obliga a utilizar, otro tipo de inmunosupresor para el mantenimiento de la misma, que sea menos tóxico y mejor tolerado por los pacientes [4]. Se han utilizado, diversos inmunosupresores posterior a la inducción de remisión con ciclofosfamida, para el tratamiento del mantenimiento de la remisión, en pacientes con nefritis lúpica proliferativa, los más usados en nuestra institución por la disponibilidad y tolerancia al tratamiento son azatioprina y micofenolato de mofetilo.

Mok y cols., realizaron un estudio comparativo entre dos regimenes con ciclofosfamida para el manejo de la nefritis proliferativa difusa, en el primero los pacientes recibieron seis pulsos mensuales de ciclofosfamida, seguidos de seis pulsos trimestrales y en el segundo régimen recibieron ciclofosfamida oral (50-100 mg) por seis meses, seguidos por 18 meses con azatioprina, reportando una eficacia con el segundo régimen, que con los pulsos de ciclofosfamida, sin embargo la toxicidad fue mayor. Se obtuvo remisión parcial o completa en el 90% de los pacientes tratados con ciclofosfamida oral

y en 70% de pacientes con ciclofosfamida parenteral, presentando recaídas del 5% y 14% respectivamente en cada uno de los regimenes [2].

Chan y cols. compararon dos regimenes terapéuticos para nefritis proliferativa, un grupo recibió micofenolato 1 g. dos veces al día, por seis meses; y el segundo grupo ciclofosfamida oral 2.5 mg/dl/día por seis meses, ambos grupos recibieron prednisolona 0.8 mg/kg/día, la cual fue disminuida hasta 10 mg/día en seis meses. Para la terapia de mantenimiento, los pacientes tratados con micofenolato disminuyeron la dosis a 1 gr. diario, mientras que, los que recibieron ciclofosfamida fueron manejados con azatioprina (1 mg/kg/día) y en el segundo grupo la dosis de azatioprina se disminuyó a los 12 meses, luego del cual se suspendió micofenolato. Se logró remisión, en el 81% de los que recibieron inducción con micofenolato, y 76% de los que recibieron inducción con ciclofosfamida, siendo esta última la que presentaba mayor número de eventos adversos [6].

El estudio ASPREVA, provee datos invaluable que comparan la eficacia y seguridad de micofenolato en la inducción y mantenimiento de la terapia. Los pacientes, fueron aleatorizados, para recibir como terapia de inducción micofenolato en combinación con corticoesteroides, por 24 semanas. La eficacia, al final del tratamiento, se midió en base a la disminución de proteinuria y estabilización de la función renal. El 25% tuvo mejoría en los niveles de creatinina, y lograron respuesta parcial o completa remisión. Se realizó una realeatorización para un estudio a doble ciego tratados con micofenolato y azatioprina y ambos con corticoesteroides. La mejoría se observó en el 15% del grupo de micofenolato. Sobre la base de 278 pacientes aleatorizados, en la fase de mantenimiento, se detectó la diferencia en el tratamiento de ambos grupos, asumiendo que azatioprina y micofenolato tienen una velocidad de falla a los 3 años (59.5% y 40.7%) respectivamente [7,9]. Sin embargo, los resultados obtenidos dependen directamente de la identificación de factores de mal pronóstico asociados, G. Contreras en el 2005, estudio 213 pacientes con nefritis lúpica donde, incluyó 47% hispanos, 44% negros americanos y 9% Caucásicos, con una edad media de 28 años. 25% de los pacientes fallecieron por insuficiencia renal terminal durante el seguimiento a 37 meses; 34% eran negros americanos, 20% hispanos, 10% caucásicos. En los pacientes

evaluados, predominaba la nefritis proliferativa en clases: III (30%), IV (32%) y V (18%) y II (5%) con alto índice de actividad y cronicidad. Presión arterial elevada, elevación de azoados, niveles bajos de hematocrito y C3 bajo, proteinuria en rangos nefróticos. Concluyendo, que la hipertensión y niveles elevados de creatinina sérica, son datos que se asocian con un incremento en el riesgo de falla renal y muerte en los pacientes con nefritis lúpica [8,10,11].

En las últimas décadas, se ha probado el tratamiento secuencial, en el mantenimiento de la nefritis proliferativa, el estudio incluyó principalmente; hispanos y negros americanos, los cuales recibieron CCF, comparada con MFM, y/o AZA, con alta probabilidad de remisión, libre de falla renal crónica o muerte. Se encontró que MFM y AZA tuvieron baja incidencia de infecciones severas (2% para MFM o AZA y 25% para CCF IV), amenorrea (6% en MFM, 8% en AZA y 32 % en CCF) [10,11].

Un estudio asiático demostró, que los pacientes tratados con esquema corto de CCF y mantenimiento con AZA, tuvieron una probabilidad acumulada de remisión completa en un 76% y recaída en solo 11% [12,13].

En otro estudio aleatorizado, controlado publicado por Ong *et al.*, en Malasia se probó un régimen de inducción con MFM y esteroides, comparado con pulsos mensuales IV de CCF y esteroides por 6 meses en pacientes con nefropatía proliferativa, con ambos esquemas, se encontró remisión parcial o completa del 58 y 52%, respectivamente. Sin diferencias significativas en el rango de efectos adversos [12].

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Es el ácido micofenólico, mejor que la azatioprina, para el mantenimiento de la remisión de nefropatía proliferativa en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico?

4. JUSTIFICACION

En el lupus eritematoso sistémico, una de las complicaciones más serias es la nefritis lúpica. Aproximadamente, dos tercios de los pacientes, tienen compromiso renal en algún momento de su enfermedad; y el retraso en el tratamiento de la misma, lleva a la insuficiencia renal e incluso la muerte.

En primer plano, no contamos con un estudio en esta unidad médica, en el cual se haya valorado la eficacia de los tratamientos utilizados en el mantenimiento de la remisión, se usan de forma cotidiana azatioprina o ácido micofenólico, y pese a que existen reportes, en los cuales se considera que, la azatioprina es superior a micofenolato, en nuestro medio no existen estudios en los que se haya determinado la eficacia de estos, valorando dicha eficacia, de acuerdo al tiempo en el que ocurre recaída con uno u otro tratamiento, por lo cual, mi objetivo es valorar en esta población que guarda características socio-demográficas similares y en los cuales el abasto de los fármacos por medio institucional, permiten que el paciente tenga una adecuada adherencia al tratamiento, evitando que el paciente suspenda el mismo, por falta de recursos para adquirir los fármacos.

De esta forma; considero que los resultados obtenidos, pueden ser muy confiables, y pueden servir, para que en un futuro, el uso de la terapia de mantenimiento sea empleada, tomando en cuenta, cual preserva la remisión por más tiempo y secundariamente mejorar o disminuir los gastos que implica una nueva recaída, con el simple hecho de utilizar el tratamiento más efectivo.

HIPÓTESIS DE TRABAJO.

El ácido micofenólico es mejor que la azatioprina, para el mantenimiento de la remisión en pacientes con nefropatía lúpica proliferativa, del servicio de reumatología del CMN 20 de Noviembre.

HIPÓTESIS NULA.

El ácido micofenólico, no ocasiona mantenimiento de la remisión comparado con azatioprina en pacientes con nefropatía lúpica proliferativa, del servicio de reumatología del Centro Medico Nacional "20 de Noviembre".

5. OBJETIVOS

Comparar la efectividad de dos inmunosupresores (azatioprina y ácido micofenólico), en el mantenimiento de la remisión de pacientes con nefritis lúpica proliferativa, del servicio de reumatología del CMN 20 de Noviembre.

5.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

5.1.1 Evaluar el tiempo en el que ocurren recaídas, posterior al tratamiento con azatioprina y ácido micofenólico.

5.1.2 Comparar la adherencia al tratamiento en pacientes tratados con azatioprina y micofenolato de mofetilo.

6. DISEÑO METODOLOGICO

Es un estudio clínico, no experimental, retrospectivo, retrolectivo, observacional, y transversal.

Se realizó un estudio clínico retrospectivo para comparar la eficacia entre azatioprina y micofenolato, donde incluimos pacientes de todas las edades, que acudieron a la consulta externa de Reumatología, en el período comprendido entre Diciembre del 2000 a Diciembre del 2008, con diagnóstico de nefropatía lúpica proliferativa, por clínica y biopsia renal, en los cuales se indujo remisión con ciclofosfamida y que continuaron con terapia inmunosupresora para el mantenimiento de la remisión con azatioprina o ácido micofenólico.

Los datos obtenidos de los expedientes, se recolectaron en una base de datos, y se analizaron las características de los pacientes como edad, sexo, datos al inicio de la nefropatía, tratamientos recibidos, tiempo en el cual, el paciente sufrió recaídas posteriores a la inducción de la remisión, resultados de estudios de laboratorio como albúmina en orina de 24 horas, depuración de creatinina en orina de 24 horas, niveles de creatinina, urea y BUN en sangre, sedimento urinario, resultados de biopsia renal. Los datos se analizaron, por comparación, a través de análisis descriptivo; con estadística paramétrica, no paramétrica, y curvas de Kaplan Meyer, entre ambos grupos.

CRITERIOS DE INCLUSION:

1. Pacientes de ambos sexos, con diagnóstico de Nefritis lúpica proliferativa de la Sociedad Internacional de Nefrología.
2. Pacientes que acudieron a control de la nefritis lúpica, en la consulta externa del servicio de Reumatología del CMN 20 de Noviembre.

3. Pacientes que recibieron tratamiento con ciclofosfamida, para inducción de la remisión de la nefropatía y que continúen tratamiento de mantenimiento con Azatioprina o ácido micofenólico, como terapia inmunosupresora para mantenimiento de la remisión, en el período comprendido entre Diciembre del 2000 a Diciembre del 2008.

Se define como remisión de la nefropatía lúpica, a la estabilización o mejoría de la función renal, resolución de las anormalidades del sedimento urinario (ausencia de hematuria <5 eritros por campo de alto poder y de cilindros urinarios), Proteinuria <1g en 24 h. y normalización del complemento (C3), por lo menos durante seis meses.

Se define como recaída de la nefropatía lúpica, al incremento mayor de 2 g en la proteinuria de 24 h. duplicación de la proteinuria si esta es >3.5 g/día, luego de una respuesta al tratamiento; o aumento de la actividad del sedimento urinario (Incremento de la hematuria del 50%, >5 eritrocitos por campo de alto poder o reaparición de cilindros granulares) o aumento de 30% el valor de los niveles séricos de creatinina.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

1. Pacientes con nefropatía lúpica estadios I , II y VI de la Sociedad Internacional de Nefrología.
2. Pacientes que recibieron, previo a la inducción de remisión con ciclofosfamina los medicamentos en estudio (Azatioprina o ácido micofenólico).
3. Pacientes que requirieron un inmunosupresor extra, para mantenimiento de la remisión.

CRITERIOS DE ELIMINACION:

1. Pacientes que no recibieron tratamiento completo por 6 meses.

2. Pacientes que perdieron el seguimiento del tratamiento de mantenimiento de la remisión por cualquier causa.

VARIABLES INDEPENDIENTES:

1. Intervenciones terapéuticas que se realizan en los pacientes :
 - Uso de azatioprina en el tratamiento del mantenimiento de la nefritis lúpica proliferativa.
 - Uso de ácido micofenólico en el tratamiento del mantenimiento de la nefritis lúpica proliferativa.

VARIABLES DEPENDIENTES:

- Sedimento urinario (Cilindros celulares eritrocitarios, leucocitarios y granulares).
- Albúmina en orina de 24 horas (Niveles de proteinuria).
- Depuración de creatinina en orina de 24 horas.
- Niveles de azoados en sangre.
- Niveles de complemento C3 normales.
- Efectos adversos de los fármacos utilizados.
- Tiempo (meses) de aparición de datos de recaída.

MATERIAL Y METODOS:

Se realizó, un estudio clínico retrospectivo, en el cual, se comparo la eficacia entre azatioprina y micofenolato, incluyendo pacientes de todas las edades, que acudieron a consulta externa de Reumatología en el período comprendido entre Diciembre del 2000 a Diciembre del 2008, con diagnóstico de nefropatía lúpica proliferativa, en los cuales, se indujó remisión con ciclofosfamida y se continuado con terapia inmunosupresora, para el mantenimiento de la remisión, con azatioprina o ácido micofenólico.

Los datos obtenidos de los expedientes, se recolectaron en una base de datos y se analizaron las características de los pacientes como edad, sexo, datos al inicio de la nefropatía, tratamientos recibidos, tiempo en el cual los paciente sufrieron recaída, posterior a la inducción de la remisión, resultados de estudios de laboratorio como albúmina en orina de 24 horas, depuración de creatinina en orina de 24 horas, niveles de creatinina, urea y BUN en sangre, sedimento urinario, resultados de biopsia renal. Los datos se analizaron por comparación; a través de análisis descriptivo, con estadística paramétrica y no paramétrica, entre ambos grupos.

PROCESAMIENTO DE RESULTADOS:

Se recopilaron los resultados previa revisión de expedientes, se vaciaron en una base de datos para su análisis en un programa de estadística SPSS, y Excell, se realizó para el análisis el cálculo de la densidad de incidencia, cálculo de la media del tiempo de recaída en cada uno de los tratamientos, y presentamos los resultados en tablas y gráficas para mostrar las diferencias entre ambos grupos.

CONSIDERACIONES ETICAS:

Se presentó el protocolo al Comité de ética del hospital, sin embargo, dado que es un estudio observacional, donde los datos se recabaron de los expedientes, la realización del presente estudio, no se considera un riesgo para los pacientes.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD:

Se trata de un estudio descriptivo, basado en la revisión de expedientes, por lo cual, no amerita consideraciones éticas, ya que no se realizará experimentación sobre los pacientes.

RECURSOS HUMANOS:

Investigador Principal : Dra. Angela Medina Flores.

Medico residente de reumatología.

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. ISSSTE

Director y asesor de Tesis: Dra. Lilia Andrade Ortega.

Medico adscrito al servicio de reumatología.

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. ISSSTE

Jefe del servicio: Dra. Fedra Irazoque Palazuelos.

Jefe de Servicio y Profesor titular del Curso de Reumatología

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. ISSSTE

RECURSOS MATERIALES:

- Expedientes clínicos de pacientes servicio de Reumatología
- Base de datos y programa SPSS

ANALISIS ESTADISTICO.

Para el análisis se utilizó una base de datos, en la que se vaciaron los datos procedentes de los expedientes de los pacientes. Se utilizó el programa SPSS 15.0 para Windows evaluando las variables, utilizando estadística descriptiva, paramétrica y no paramétrica, con realización de prueba de t, y curvas de Kaplan Meier.

7. RESULTADOS

En este estudio, donde fueron evaluados 16 pacientes con nefropatía lúpica de tipo proliferativa, la edad mínima fue de 14 años y la máxima de 61 años, con un promedio de edad 40.25 años.

Cuadro 1. Edad.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	14	1	6.3	6.3	6.3
	22	1	6.3	6.3	12.5
	26	1	6.3	6.3	18.8
	29	1	6.3	6.3	25.0
	31	1	6.3	6.3	31.3
	36	1	6.3	6.3	37.5
	37	1	6.3	6.3	43.8
	38	1	6.3	6.3	50.0
	43	2	12.5	12.5	62.5
	47	2	12.5	12.5	75.0
	51	1	6.3	6.3	81.3
	58	1	6.3	6.3	87.5
	61	2	12.5	12.5	100.0
	Total	16	100.0	100.0	

FUENTE: CMN 20 de Noviembre-ISSSTE

Cuadro 2. Media de edad.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Edad	16	14	61	40.25	13.830
N válido (según lista)	16				

FUENTE: CMN 20 de Noviembre-ISSSTE

En cuanto al sexo, encontramos un 93.8% (15) de pacientes del sexo femenino y 6.3% (1) del sexo masculino, encontrando desde esta observación, la mayor predisposición de la nefropatía lúpica en el sexo femenino.

Cuadro 3. Sexo.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	femenino	15	93.8	93.8	93.8
	masculino	1	6.3	6.3	100.0
	Total	16	100.0	100.0	

FUENTE: CMN 20 de Noviembre -ISSSTE

De acuerdo al tratamiento utilizado, tuvimos el siguiente número de pacientes durante el muestreo; un 56.3% (9) fueron tratados con Azatioprina y 43.8% (7) fueron tratados con micofenolato de mofetilo.

Cuadro 4. Tratamiento.

Válidos	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Azatioprina	9	56.3	56.3	56.3
Micofenolato	7	43.8	43.8	100.0
Total	16	100.0	100.0	

FUENTE: CMN 20 de Noviembre -ISSSTE

De los casos muestreados, hubo una recaída en un 55.6% (5) de los pacientes tratados con Azatioprina y un 42.9% (3) de los pacientes tratados con Micofenolato.

Cuadro 5. Factores asociados a la recaída renal.

HALLAZGOS		PORCENTAJE
1	Depuración de creatinina	43.7%
2	Elevación de azoados	68%
3	Albuminuria	37.5%
4	Hipocomplementemia	46.87%
5	Sedimento activo	50%
	Cilindros granulosos	12.5%
	Leucocituria	12.5%
	Eritrocituria	25%

FUENTE: CMN 20 de Noviembre –ISSSTE

Cuadro 6. Estadísticos de contraste rangos de wilcoxon.

Factores asociados a recaída	AZA	AZA	MCF	MCF
	Z	p	Z	P
Depuración de creat.	- 0.336	0.010	-0.377	0.010
Albuminuria	-2.668	0.002	-2.366	0.008
Complemento	-0.889	0.033	-1.859	0.016
BUN	-1.153	0.047	-0.946	0.031
Creatinina	-1.439	0.016	-0.736	0.016
Sedimento	-1.608	0.012	-2.371	0.008

FUENTE: CMN 20 de Noviembre –ISSSTE

Cuadro 7. Porcentajes de recaída en el tratamiento de la nefropatía proliferativa.

Tratamiento	Recaída		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Azatioprina	Válidos	No	4	44.4	44.4	44.4
		Si	5	55.6	55.6	100.0
		Total	9	100.0	100.0	
Micofenolato	Válidos	No	4	57.1	57.1	57.1
		Si	3	42.9	42.9	100.0
		Total	7	100.0	100.0	

FUENTE: CMN 20 de Noviembre –ISSSTE

Cuadro 8. Porcentaje total de recaída.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos no	8	50.0	50.0	50.0
si	8	50.0	50.0	100.0
Total	16	100.0	100.0	

FUENTE: CMN 20 de Noviembre –ISSSTE

Sin embargo, en el valor total de los casos reportados de recaída renal, con uno u otro tratamiento fue del 50%.

En base a los datos obtenidos de Diciembre del 2000 al 2008, encontramos que, durante esta etapa de seguimiento, de acuerdo a la densidad de incidencia total en 8 años de seguimiento fue del 50%, y con respecto a la recaída, la densidad de incidencia para cada tratamiento en un seguimiento a 8 años, fue de 18% para Azatioprina y 19% para Micofenolato, respectivamente.

Cuadro 9. Grupo de tratamiento con azatioprina.

Tiempo de tratamiento en meses	Diferencia de cada valor y su promedio (Xi - X)	Cuadrado de las diferencias (Xi - X) ²
1 26	10.8	116.64
2 24	12.8	163.84
3 26	10.8	116.64
4 86	49.2	2420.64
5 46	9.2	84.64
6 45	8.2	67.24
7 24	12.8	163.84
8 12	24.8	615.04
9 42	5.2	27.04
X= x/n 36.8 meses	15.97	1738.88
μo = 36 meses		
S = 21.72	t cal = 0.11	
S² =471.76	t tab = 2.306	

Cuadro 10. Grupo de tratamiento con micofenolato.

Tiempo de tratamiento en meses	Diferencia de cada valor y su promedio (Xi - X)	Cuadrado de las diferencias (Xi - X) ²
1 17	8.8	77.44
2 14	11.8	139.24
3 8	17.8	316.84
4 60	34.2	1169.64
5 23	2.8	7.84
6 29	3.2	10.24
7 30	4.2	17.64
 X= x/n 25.8 meses μo = 36 meses	 11.8	 1738.88
 S = 17.02 S² =289.8	 t cal = 1.58 t tab = 2.365	

Este estudio, evaluó 16 pacientes, con NL proliferativa con edad promedio de 40.25 años; 93.8% (15) del sexo femenino y 6.3% (1) del sexo masculino; 56.3% (9) fueron tratados con AZA y 43.8% (7) con MCF. Se observó recaída en 55.6% (5) de los pacientes tratados con AZA; y 42.9% (3) de los tratados con MCF. Sin embargo, el valor total de recaída renal, con ambos tratamientos fue del 50%, y con respecto a la densidad de incidencia para cada tratamiento en un seguimiento a 8 años, fue de 18% para AZA y 19% para MCF, respectivamente.

Se compararon los dos tratamientos, con una prueba de **t**, y valor de **p=0.05**, una **t** para AZA (**t cal=0.11; t tab=2.306**), y **t** para MCF (**t cal=1.58; t tab=2.365**), con tiempo de recaída promedio de 36 meses. La (**t cal<t tab**), en ambos casos, no existiendo diferencias significativas entre ambos tratamientos. El tiempo de recaída para ambos tratamientos fue similar, en las curvas de Kaplan Meir

Tiempo de recaída

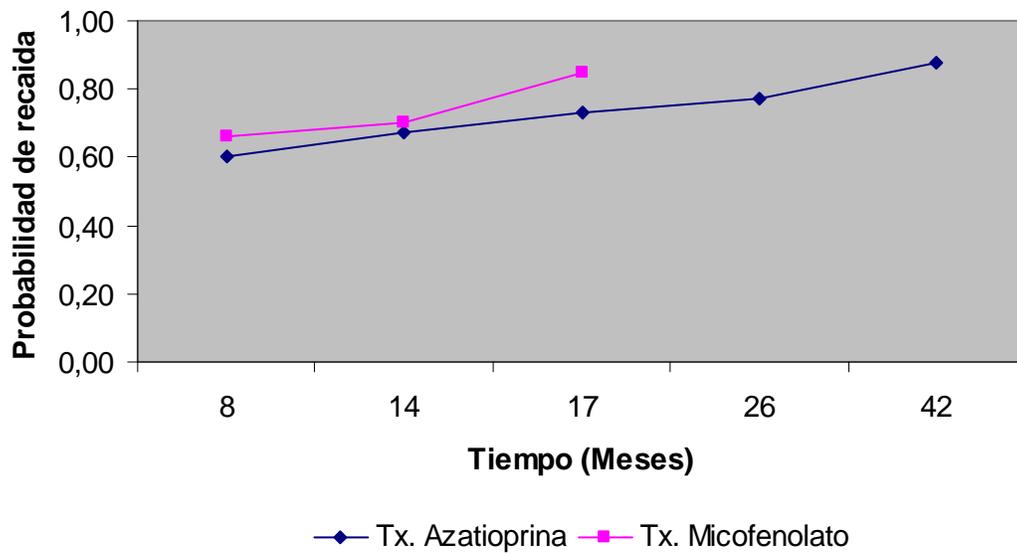


Figura 1. Tiempo de recaída.

8. DISCUSION

Este estudio fue realizado en una población de pacientes con nefropatía lúpica proliferativa, estadificada por biopsia y cuadro clínico, de los cuales predominaron las pacientes del sexo femenino (15) y solo uno del sexo masculino, con edad promedio de 40.25 años de edad.

En este estudio, encontré que la densidad de incidencia para el grupo tratado con azatioprina, fue del 18% en 8 años de seguimiento, mientras que; para el grupo manejado con micofenolato de mofetilo, fue del 19% a 8 años de seguimiento, no encontrando diferencias significativas en el tiempo de recaída, la cual, fue corroborada al determinar por prueba de t, para el contraste de hipótesis de ambos tratamientos, no encontrando diferencias significativas entre ambos tratamientos.

Los resultados obtenidos en este análisis, son similares a los reportados en la literatura, en la cual, no se ha demostrado, que un tratamiento, sea superior al otro en mantener la remisión de la nefropatía lúpica.

Cabe destacar, que dentro de los factores valorados para determinar la recaída, se encontró que hubo un descenso en el nivel de depuración de creatinina en el (43.7%), acompañado de un incremento de azoados en un (68%), y la presencia de albuminuria >1 en orina de 24 h del (37.5%), en todos los casos de recaída, relacionados con un porcentaje bajo de niveles de complemento (46.87%). En cuanto al sedimento activo, predominó la aparición de eritrocituria (25%), y leucocituria (12.5%) asociada a la presencia de cilindros granulosos (12.5%), en el momento de la recaída.

Durante el tiempo que fueron evaluados estos pacientes, es importante comentar que a todos los pacientes se les ministró su dosis de tratamiento estándar de forma constante, debido a que el tratamiento se otorga de forma institucional, los pacientes guardan un

mejor apego al tratamiento, y no tuvieron necesidad de abandonar el tratamiento por desabasto o falta de recursos para adquirir el tratamiento.

9. CONCLUSIONES

En este estudio, comparamos dos fármacos inmunosupresores, (Azatioprina Vs Micofenolato de Mofetilo), en el tratamiento del mantenimiento de la remisión de la nefropatía lúpica proliferativa, en un total de (16) pacientes, de los cuales (9) fueron tratados con Azatioprina y (7) fueron tratados con micofenolato de mofetilo, a través del análisis estadístico con prueba de t y análisis de supervivencia con curvas de Kaplan Meier, no se encontraron diferencias significativas en el tiempo de recaída durante el seguimiento con uno u otro tratamiento.

10. ANEXOS

ANEXO 1. CRITERIOS DE CLASIFICACION DE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO DEL ACR 1997.

Eritema malar	Eritema plano o elevado sobre la región malar que respeta los surcos nasolabiales
Eritema discorde	Eritema elevado en parches con una zona de descamación queratósica.
Fotosensibilidad	Eritema dermico por una reacción inusual a la luz solar, por observación del médico o por historia del paciente.
Ulceras orales	Usualmente indoloras observadas por el medico
Artritis	De 2 o más articulaciones perifericas, no erosivas, caracterizadas por hipersensibilidad, inflamación o derrame.
Serositis	a) Pleuritis. Historia de dolor pleurítico, frote o evidencia de derrame pleural. b) Pericarditis. Documentada por EKG, frote pericárdico o evidencia de derrame pericárdico.
Afección renal	a) Proteinuria persistente > 0.5 g/24 h o más de 3+ b) Cilindros celulares, eritrocitarios, granulares, tubulares o mixtos.
Afección neurológica	a) Convulsiones. Descartando cualquier otra etiología b) Psicosis. Descartando otros factores.
Afección hematológica	a) Anemia hemolítica con reticulocitosis b) Leucopenia < 4000 mm ³ en > 2 ocasiones c) Linfopenia < 1 500 mm ³ en > 2 ocasiones d) Trombocitopenia < 100 000 en ausencia de fármacos desencadenantes
Afección inmunologica	a) Anti-DNA en titulos anormales b) Anti-Sm presente c) Anticuerpos anticardiolipinas IgG o IgM o anticoagulante lupico positivo.
Anticuerpos antinucleares	Anticuerpos antinucleares en titulos anormales por inmunofluorescencia o ensayo equivalente, sin evidencia de fármacos causantes de lupus like.

Rheum Dis Clin N Am 2005; 31: 245-254 [17].

ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DEL PROTOCOLO
AZATIOPRINA VS MICOFENOLATO EN EL MANTENIMIENTO DE LA REMISIÓN DE
NEFROPATÍA PROLIFERATIVA, DE DICIEMBRE DEL 2000 A DICIEMBRE 2008 EN EL
SERVICIO DE REUMATOLOGIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

FICHA DE IDENTIFICACION

Nombre:

Sexo:

Edad:

No de expediente:

No de Protocolo:

	Datos durante la remisión	Datos durante recaída
Fecha:		
Tx. Empleado		
Tipo de nefropatía		
Leucocitos Totales		
Linfocitos		
Neutrofilos		
Plaquetas		
Cr Serica		
BUN		
Dep creat		
Proteinas en 24 hrs		
Leucos (EGO)		
Eritros (EGO)		
Cilindros (EGO)		
C3		
C4		

ANEXO 3. INDICE DE ACTIVIDAD MEX-SLEDAI (Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index).

8	Trastorno neurológico	Psicosis Convulsiones Síndrome organico cerebral Mononeuritis Mielitis
6	Trastorno renal	Cilindros hemáticos Hematuria >5 campo Proteinuria > 0.5 g/l Incremento creatinina >5 mg/100ml
4	Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos en los dedos, infarto periungueal, hemorragias en astilla. Biopsia o angiografía con datos de vasculitis.
3	Hemolisis Trombocitopenia	Hb. < 12 g/100 ml, Retis > 3% < 100 000/ mm ³
3	Miositis	Dolor o debilidad muscular proximal asociada a elevación de CK
2	Artritis	Dolor, inflamación o derrame en > 2 articulaciones
2	Trastornos mucocutáneos	Eritema malar Ulceras orales Alopecia
2	Serositis	Pleuritis Pericarditis Peritonitis
1	Fiebre Fatiga	>38° excluyendo infección Fatiga inexplicable
1	Leucopenia Linfopenia	< 4000/ mm ³ < 1 200/mm ³
	Puntuacion total MEX-SLEDAI	
	*Rheumatology	2004; 43: 1536-1540 [16]

La actividad de la enfermedad se evalúa con 10 variables clínicas, utilizando una escala cualitativa ordinal, calificadas en un rango de 0-32, resultando con una sensibilidad del 85.7% y especificidad del 100%.

0-2 Inactivo

3-5 Probablemente activo

>6 Activo

11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Carls et al. **(2009)** Employer Cost of Systemic Lupus Erythematosus JOEM , Volume 51, Number 1.
2. Mok CC., Wong RWS. **(2003)** Treatment of severe proliferative lupus nephritis: the current state. *Ann. Rheumatology Disease.* (62): 799-804.
3. Contreras G. E. Tozman. **(2005)** Maintenance therapies for proliferative lupus nephritis: mycophenolato mofetil, azathioprine and intravenous cyclophosphamide. *Lupus.* (14): s33-s38.
4. Jayne D. **(2007)** Current Management of lupus nephritis: Popular misconceptions. *Lupus.* (16): 217-220.
5. González N. L. A. **(2006)** Nefropatía lúpica. Presentación clínica, clasificación y tratamiento. *Revista Colombiana de Reumatología.* (13) No. 4: 307-333.
6. Chan T. M. **(2004)** Mycophenolato mofetil as treatment for lupus nephritis. *APLAR Journal of rheumatology* (7): 268-271.
7. Sinclair A. **(2007)** Mycophenolate mofetil as induction and maintenance therapy for lupus nephritis: rationale and protocol for the randomized, controlled ASPREVA Lupus Management Study (ALMS). *Lupus.* (16), No. 12: 972-980.
8. Contreras, Gabriel. M.D., M.P.H., Victoriano Pardo, M.D. Sequential Therapies for Proliferative Lupus Nephritis. *Lupus.* (350): 971-980.
9. Aspreva Lupus Management Study may provide invaluable comparative data on the efficacy and safety of MMF as LN induction and maintenance therapy. **(2007)** *Lupus.* (16): 972-980.
10. Contreras, Gabriel. M.D., M.P.H., Victoriano Pardo, M.D. **(2005)** Factors associated with poor outcomes in patients with lupus nephritis. *Lupus.* (14): 890–895.
11. Houssiau F. A., D'Cruz D., Sangle S. **(2010)** Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis.* September 10.

12. Ong L.M, et al. **(2005)** Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolato mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. *Nephrology*. (10): 501-510.
13. Houssiau F. **(2007)** Thirty years of cyclophosphamide: assessing the evidence. *Lupus*. (16): 212-216.
14. Balow J.E. **(2005)** Clinical presentation and monitoring of lupus nephritis. *Lupus*. (14): 25-30.
15. Boumpas D. Balow J. **(1998)** Outcome criteria for lupus nephritis trials: A critical overview. *Lupus*. (7): 622-629.
16. Khanna S.; Pal H.; Pandey R. M.; Handa R. **(2004)** The relationship between disease activity and quality of life in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. (43): 1536-1540.
17. *Rheum Dis Clin N Am* **(2005)**. (31): 245-254.