UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

COMPARACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE RITUXIMAB VS CICLOFOSFAMIDA EN PACIENTES CON NEFROPATÍA LÚPICA EN CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

TESIS QUE PRESENTA:

DR. MANUEL ALBERTO ANTONIO PALMA PALACIOS

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN:

REUMATOLOGÍA

ASESOR (A):

DRA. MARGARITA PORTELA HERNÁNDEZ

CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO FEBRERO 2019

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

"COMPARACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE RITUXIMAB VS CICLOFOSFAMIDA EN PACIENTES CON NEFROPATÍA LÚPICA EN CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI."

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

DRA. DIANA GRACIELA MENEZ DÍAZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI, IMSS

DR. JOSÉ RAMIRO HERNANDEZ VASQUEZ
JEFE DEL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO

DRA. MARGARITA PORTELA HERNÁNDEZ
MÉDICO REUMATÓLOGO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XX

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS

COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN Salud

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud **3601** con número de registro **17 CI 09 015 034** ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA **Lunes, 18 de junio de 2018.**

DRA. MARGARITA PORTELA HERNÁNDEZ
P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

COMPARACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE RITUXIMAB VS CICLOFOSFAMIDA EN PACIENTES CON NEFROPATÍA LÚPICA EN CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A_U_T_O_R_I_Z_A_D_O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro
R-2018-3601-083

ATENTAMENTE

DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

A Dios, quien guía mi vida.

A mis padres, por ser la base de mis logros.

A mi familia, que siempre me animó.

A la Dra. Margarita Portela, por su apoyo y enseñanzas tanto en la reumatología como en el arte.

A Leslie y Vanesa, amigas y compañeras de milicia.

A mis adscritos, por hacer crecer en mí el amor a la reumatología.

A la Dra. Natllely Ruiz, la investigadora más rápida del oeste.

A mis amigos en Monterrey, mi segunda familia.

ÍNDICE

Resumen	6
Tabla de datos	7
Antecedentes	9
Justificación	13
Planteamiento del problema	14
Hipótesis	15
Objetivo	15
Material y Métodos	15
Criterios de selección	16
Definición operacional y descripción de las variables	17
Análisis estadístico	25
Aspectos éticos	25
Recursos y factibilidad	26
Resultados	27
Discusión	42
Conclusiones	43
Bibliografía	44
Anexos	48

➢ RESUMEN

Introducción: La nefropatía lúpica es la manifestación grave con mayor prevalencia en pacientes con lupus eritematoso sistémico. En el tratamiento inicial para inducir la remisión de la nefropatía lúpica se encuentra el uso de ciclofosfamida, la cual, si bien es una opción terapéutica ampliamente utilizada en estos casos, se conoce que su uso representa un riesgo elevado para presentar eventos adversos. Otro fármaco, el cual se usa como tratamiento de inducción de nefritis lúpica es el rituximab, del cual se reporta una eficacia equiparable a ciclofosfamida y con una reducción importante en el desarrollo de eventos adversos asociados a su uso.

Objetivo: Comparar la eficacia y seguridad entre el tratamiento con ciclofosfamida y rituximab en pacientes con nefritis lúpica de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Material y métodos: Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo, comparativo y analítico. Se estudiaron los pacientes con diagnóstico de nefropatía lúpica por médico reumatólogo quienes fueron tratados con ciclofosfamida o rituximab como terapia de inducción a la remisión.

Recursos e infraestructura: Se contó con la infraestructura adecuada en el Hospital de especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, para desarrollar el estudio, así como el número necesario de pacientes y equipo de cómputo con software para la creación de la base de datos; el análisis se realizó por los propios investigadores. El tiempo para desarrollarse fue del 01 de abril 2018 al 30 de julio de 2018.

Resultados: No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de estudio. No se alcanzó significancia estadística en cuanto a mayor efectividad o menor toxicidad de rituximab vs. ciclofosfamida, sin embargo, se observa una tendencia en la reducción de la incidencia de infecciones de vías urinarias.

Conclusiones: Tanto ciclofosfamida como rituximab demostraron tener una eficacia similar en nuestro grupo de pacientes con nefritis lúpica. En cuanto a la seguridad de ambos fármacos, hay una tendencia a desarrollar menos infecciones de tracto urinario con el uso de rituximab.

1. Datos del alumno (Autor)	1. Datos del alumno (Autor)
Apellido paterno: Apellido materno: Nombre: Teléfono: • Celular • Casa Universidad: Facultad: Carrera: Número de cuenta:	Palma Palacios Manuel Alberto Antonio Cel. 81-1695-0880 Tel. (632) 322-18-14 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Médico Cirujano No. de cuenta 517235063
2.	2. Datos del asesor
Apellido paterno: Apellido materno: Nombre: Apellido paterno: Apellido materno: Nombre:	Portela Hernández Margarita Pérez Cristóbal Mario
3.	3. Datos de la tesis
Título: Número de páginas: Año: Número de registro:	Comparación de la eficacia y seguridad de rituximab vs ciclofosfamida en pacientes con nefropatía lúpica en centro médico nacional Siglo XXI. 54 páginas. 2018 No. De Registro: **R-2018-3601-083**

- **ANTECEDENTES:**

GENERALIDADES DE LA NEFROPATÍA LÚPICA

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por desarrollo de auto-anticuerpos y pérdida de la tolerancia inmunológica. Estos autoanticuerpos son producto del a exposición del sistema inmune a auto-antígenos a través de varios mecanismos[1]. Esta enfermedad se presenta predominantemente en mujeres en edad fértil y hasta en un 20 % de los casos tiene inicio durante la niñez y adolescencia temprana[2]. El LES es una enfermedad que presenta múltiples manifestaciones. La nefropatía lúpica (NL) es la afección orgánica más común en los pacientes con LES, se ha reportado prevalencia de 50 – 60% e incrementa de manera importante la morbilidad y mortalidad[3].

Las células plasmáticas juegan un rol importante en la producción de autoanticuerpos y por ende en la actividad de LES y afección renal[4]. Algunas citocinas y quimiocinas son importantes para la maduración de los linfocitos B y la migración de células inflamatorias las cuales promueven la producción de células B, las cuales, a su vez, conducen a un mayor deterioro de la función renal[5].

En pacientes con LES, se sospecha de NL por un examen general de orina anormal, ya sea por presencia de proteínas o sedimento activo (hematuria y/o leucocituria, cilindros en orina), elevación de la creatinina sérica, sin embargo el diagnóstico se confirma mediante biopsia renal[6]. En base a las guías del Colegio Americano de Reumatología (ACR), nefropatía lúpica se define como: proteinuria persistente > 0.5 gramos en 24 horas y/o presencia de cilindros urinarios[7]. En una revisión de las guías por el ACR se sustituyó el criterio de cilindros urinarios por “sedimento urinario activo” (>5 eritrocitos/campo, >5 leucocitos/campo y/o presencia de cilindros hemáticos o leucocitarios)[8]. Un criterio adicional y óptimo es una biopsia renal que demuestre la presencia de cambios por glomerulonefritis mediada por complejos inmunes, compatible con nefropatía lúpica[8].

La nefropatía lúpica se clasifica con base en hallazgos clínico-patológicos de acuerdo a un sistema desarrollado por un grupo de patólogos, nefrólogos y reumatólogos en el año 2004 denominado "Renal Pathology Society/International Society of Nephrology" (RPS/ISN). Este sistema divide los trastornos glomerulares asociados a LES en seis patrones diferentes de acuerdo a los resultados de una biopsia renal. Estos distintos patrones tienen características histológicas, clínicas y pronósticas diferentes entre cada uno de ellos[9].

Nefritis lúpica	Datos clínicos y analíticos
Clase I. Nefritis lúpica mesangial mínima	Creatinina sérica normal y analítica urinaria sin alteraciones. Hallazgo casual.
Clase II. Nefritis lúpica proliferativa mesangial	Creatinina sérica normal, con microhematuria o proteinuria no nefrótica. Si aparece síndrome nefrótico, descartar podocitopatía.
Clase III. Nefritis lúpica focal	Proteinuria y hematuria. En ocasiones: síndrome nefrótico, hipertensión y aumento de creatinina sérica. La progresión hacia la insuficiencia renal depende del porcentaje de glomérulos afectados. Puede evolucionar hacia clase IV o V.
Clase IV. Nefritis lúpica difusa	Es la forma mas frecuentemente biopsiada. Hematuria, proteinuria, síndrome nefrótico, insuficiencia renal, hipertensión arterial. Se asocia con titulo elevado de anti-DNA nativo e hipocomplementemia. Puede evolucionar hacia insuficiencia renal.
Clase V. Nefritis lúpica membranosa	Proteinuria o síndrome nefrótico con función renal normal, hipertensión y microhematuria. En general, escasa actividad inmunológica.
Clase VI. Nefritis lúpica con esclerosis	Deterioro progresivo de función renal, asociado con proteinuria y sedimento normal.

Correlaciones clínico-patológicas en la nefropatía lúpica[10].

PANORAMA ACTUAL DE LA NEFROPATÍA LÚPICA

En una cohorte reciente, realizada de manera internacional, se reportó una prevalencia de NL del 38% y un aumento en el riesgo relativo de 44.7 para desarrollar enfermedad renal crónica terminal (ERCT) y de 3.2 para un desenlace fatal. A pesar de contar con las terapias contemporáneas, se registró una incidencia acumulada a 10 años de desarrollar ERCT de 10.1% y de fallecimiento en un 5.9%[11]. Estos datos apoyan el hecho de que los esquemas de tratamiento actuales no son completamente efectivos.

Solamente una proporción pequeña de los pacientes con NL alcanzan una respuesta renal completa dentro de los primeros 6 – 12 meses de tratamiento[12] y las recaídas a nivel renal son comunes durante la terapia de mantenimiento[13]. Además, las terapias convencionales se han asociado con aumento de la toxicidad de manera sustancial. Por ejemplo, los esquemas de tratamiento aún utilizan dosis elevadas de glucocorticoides, los cuales conllevan a un daño a largo plazo en pacientes con LES[14]. La terapia con ciclofosfamida (CFM) se asocia con toxicidad a nivel ovárico, un efecto no deseado en mujeres jóvenes en edad fértil, en quienes es más común la enfermedad[15]. Otro agente indicado en el tratamiento de la NL es el micofenolato de mofetilo (MMF), el cual se asocia con efectos teratogénicos por lo cual su uso como terapia de sostén a largo plazo se ve limitado[12].

En la actualidad, el tratamiento de la NL consta de una fase inicial o de "inducción" y una fase de largo plazo o "mantenimiento". Durante la fase inicial, se administran glucocorticoides a altas dosis en combinación con otro agente inmunosupresor, de manera oportuna, para disminuir la inflamación mediada por formación de complejos autoinmunes y regular la actividad del sistema inmune. La meta de este abordaje es minimizar el daño renal inicial y preservar la función renal a largo plazo[16].

USO DE CICLOFOSFAMIDA EN NEFROPATÍA LÚPICA

La CFM es un agente alquilante usado como quimioterapia y como inmunosupresor. Su uso en NL ha probado ser de gran beneficio y ha sido considerado el estándar de tratamiento de inducción a la remisión en dichos pacientes. Sin embargo, su uso se asocia a un gran número de efectos por su toxicidad, entre los que destacan infecciones graves, fallo ovárico, mielosupresión, por mencionar algunos[17].

Los datos de estudios controlados, aleatorizados apoyan el uso de CFM en el tratamiento inicial de la NL, la CFM es administrada comúnmente de acuerdo a dos distintos esquemas de tratamiento. El esquema de los Institutos Nacionales de Salud o NIH, por sus siglas en inglés, consta de aplicación de un pulso mensual de CFM a dosis de 0.5 – 1.0 g/m^2 de manera intravenosa por 6 meses. El otro esquema se

conoce como “Euro-Lupus Nephritis” (ELN), el cual consta de 6 pulsos quincenales de CFM a una dosis fija de 500 mg. En un estudio aleatorizado de 90 pacientes, predominantemente caucásicos, el esquema de tratamiento ELN reportó resultados similares en remisión de actividad renal de LES, falla al tratamiento y recaída de NL, al compararlo con el esquema NIH[18]. Debido a que este último ensayo fue en pacientes, en su mayoría, caucásicos; algunos reumatólogos cuestionaron si el esquema ELN fuese extrapolable a otros contextos étnicos/raciales. Para ello revisaron datos de varios estudios en los cuales se evidenció que las tasas de remisión completa para NL en paciente afroamericanos y latinoamericanos son similares entre los esquemas NIH y ELN[19].

USO DE RITUXIMAB EN NEFROPATÍA LÚPICA

Los linfocitos B juegan un papel importante en la patogenia de la NL por medio de varios mecanismos, incluyendo la producción de autoanticuerpos, presentación de antígenos, producción de citocinas proinflamatorias e interacción con linfocitos T. Debido a ello, se ha propuesto el uso de medicamentos que tengan como diana terapéutica a los linfocitos B. Rituximab (RTX) es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el cúmulo de diferenciación CD20, promoviendo la depleción de linfocitos B, desde su forma pre-B hasta linfocitos B de memoria. Es importante destacar que no afecta la forma pro-B ni células plasmáticas ya que estos no expresan CD20. Inicialmente, varios ensayos clínicos y reportes de casos generaron gran optimismo sobre el potencial de RTX como tratamiento de nefropatía lúpica[20,21]. Sin embargo, en otro ensayo controlado de 144 pacientes con NL, realizado posteriormente, no se encontró una diferencia significativa entre el grupo con tratamiento de inducción con RTX y el grupo tratado con placebo[22]. A pesar de no haber tenido una diferencia significativa entre ambos grupos en respuesta renal a las 52 semanas, la cantidad de pacientes que alcanzaron dicha meta fue mayor en el grupo tratado con RTX (57 vs. 46%).

En un análisis secundario, una mayor cantidad de pacientes alcanzaron una reducción de proteinuria del 50% a las 78 semanas, sugiriendo con ello que se necesitan ensayos

con un seguimiento más prolongado para evaluar dicho tratamiento de manera más completa. La discrepancia entre el ensayo controlado con resultado negativo y los resultados positivos de otros estudios con el uso de RTX en el contexto de enfermedad persistentemente activa, refractaria a otros tratamientos, ha generado muchas dudas que no se han podido explicar[23,24].

Ante la falta de datos definitivos que resuelvan estas inquietudes, RTX se presenta como el agente biológico más comúnmente usado en los casos de nefropatía lúpica refractaria[25]. Actualmente el uso de RTX en el tratamiento de NL refractaria figura en las guías de práctica clínica del ACR[26] y de la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR)[27].

➢ JUSTIFICACIÓN

La nefropatía lúpica es la manifestación grave más prevalente en pacientes con lupus eritematoso sistémico, reportando hasta un 50% en algunos reportes[3]. Esta entidad confiere un pronóstico pobre en el paciente si no es tratada de manera oportuna y eficaz.

En el tratamiento de inducción a la remisión de la nefropatía lúpica se emplea de manera estándar el uso de ciclofosfamida con una respuesta favorable en la mayoría de los casos, sin embargo, su uso se asocia a un gran riesgo de citotoxicidad con distintos eventos adversos, los cuales entorpecen el tratamiento de la enfermedad y en ocasiones tienen desenlaces fatales para el paciente.

Otro tratamiento para inducir remisión en nefritis lúpica es el rituximab, del cual su uso está indicado en casos de refractariedad a ciclofosfamida o cuando existen circunstancias que contraindican su uso[26,27].

En un ensayo clínico controlado reportan que no hay superioridad de rituximab en comparación al placebo, para el tratamiento de la nefropatía lúpica[22]. Sin embargo, existen varios reportes e casos y estudios pequeños que reportan una efectividad equiparable a ciclofosfamida en nefritis lúpica con un mejor perfil de seguridad.

Debido a estas discrepancias y a los escasos estudios que existen con este respecto, comparar la eficacia y seguridad de ambos fármacos en nuestra población, contribuiría al conocimiento y mejora de las estrategias terapéuticas en busca de un mejor pronóstico.

➢ PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La nefropatía lúpica se presenta aproximadamente en el 50% de los casos de pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y se asocia con un mal pronóstico en la evolución del padecimiento. Actualmente las terapias inmunológicas se basan en aplicar un tratamiento intensivo de manera inicial, conocido como inducción a la remisión.

La terapia de inducción a la remisión de nefropatía lúpica más comúnmente empleada, debido a la amplia experiencia con el fármaco y la gran cantidad de estudios que lo consideran como el medicamento estándar en el tratamiento de dicha enfermedad, es la ciclofosfamida. El tratamiento con ciclofosfamida ha mostrado buenos resultados en el tratamiento de la nefropatía lúpica, con un bajo porcentaje de recaídas renales. Sin embargo, son múltiples los efectos secundarios a la toxicidad con ciclofosfamida, desde infecciones graves hasta infertilidad por daño ovárico, siendo esto último de gran preocupación, puesto que, la mayoría de los pacientes con lupus eritematoso sistémico, son mujeres jóvenes en edad reproductiva.

Han surgido otras terapias para el tratamiento de inducción de la nefropatía lúpica, entre ellas, rituximab, un medicamento depletor de linfocitos CD20 que ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de la nefritis lúpica debido a su blanco terapéutico y a su buen perfil de eficacia y seguridad. En varios estudios y reportes de casos ha demostrado ser de gran utilidad en el tratamiento de nefritis lúpica con respuestas renales favorables y pocos efectos tóxicos asociados a su uso. A pesar de ello, se recomienda en casos de refractariedad a ciclofosfamida o cuando existen contraindicaciones relativas o absolutas a este inmunosupresor citotóxico.

Pregunta de investigación:
¿Cuál es la eficacia y seguridad de rituximab en comparación con ciclofosfamida en el tratamiento de la nefropatía lúpica en CMN siglo XXI?

➢ HIPÓTESIS:

El tratamiento con rituximab en la inducción a la remisión en pacientes con nefritis lúpica en nuestro hospital, es igual de eficaz y menos tóxico que el tratamiento con ciclofosfamida.

Hipótesis nula: el tratamiento con rituximab en la inducción a la remisión en pacientes con nefritis lúpica en nuestro hospital, no es igual de eficaz ni menos tóxico que el tratamiento con ciclofosfamida.

➢ OBJETIVO

Comparar la eficacia y la seguridad de rituximab vs ciclofosfamida en el tratamiento de la nefropatía lúpica de los pacientes del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

➢ MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio :
El estudio es retrospectivo, descriptivo, comparativo y analítico.

Población :
Se incluyen pacientes del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI con nefritis lúpica III, IV o V, que han sido tratados en el periodo de inducción con rituximab o con ciclofosfamida en el periodo de los últimos 5 años.

- **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Pacientes con nefropatía lúpica clase III, IV o V (por biopsia o por comportamiento clínico), mayores de 16 años.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Pacientes que no cumplan criterios de clasificación para LES, o que tengan síndromes de superposición.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

Pacientes con expediente clínico incompleto.

➢ DEFINICIÓN OPERACIONAL Y DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

DATOS GENERALES Y COMORBILIDADES:

- **Edad:** Edad del paciente evaluado. Unidad de medida: años. Variable cuantitativa discreta.

- **Sexo:** Condición orgánica biológica que distingue personas de género femenino o masculino. Hombre o mujer. Variable cualitativa dicotómica.

- **Diabetes mellitus tipo 2:** Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. Condición crónica e irreversible del metabolismo en la que se produce un exceso de glucosa en sangre y orina debido a déficit de insulina. Si o No. Variable cualitativa dicotómica.

- **Hipertensión arterial sistémica:** Diagnóstico de hipertensión arterial sistémica. Enfermedad crónica degenerativa en la que existe aumento de presión en las paredes arteriales. Si o No. Variable cualitativa dicotómica.

DATOS DE BIOPSIA RENAL:

- **Biopsia renal:** Realización de biopsia renal diagnóstica en el paciente, ya sea percutánea o abierta. Si o No. Variable cualitativa dicotómica.

- **Clase de Nefritis Lúpica:** Clase de nefropatía lúpica en base al resultado de la biopsia renal, según la clasificación de ISN/RPS. I, II, III, IV, V ó VI. Variable cualitativa nominal.

- **Clase por comportamiento de la enfermedad:** Clase de nefritis lúpica sospechada según el comportamiento clínico y laboratorial. I, II, III, IV, V, ó VI. Variable cualitativa nominal.

- **Índice de actividad:** Puntaje del índice de actividad renal de la nefritis lúpica en base a los hallazgos en la biopsia renal. Rango del puntaje: 0-24. Variable cuantitativa discreta.

- **Índice de cronicidad:** Puntaje del índice de cronicidad renal de la nefritis lúpica en base a los hallazgos en la biopsia renal. Rango del puntaje: 0-12. Variable cuantitativa discreta.

ANTICUERPOS ANTINUCLEARES:

- **Título:** Titulación de los anticuerpos antinucleares en base a dilución serológica, observado mediante el método de inmunofluorescencia indirecta. Se reporta como una relación, p. ej. 1: 320. Variable cuantitativa continua.

- **Patrón:** Patrón característico de los anticuerpos antinucleares según su observación mediante inmunofluorescencia indirecta. Se reporta en base al patrón observado, p. ej. “moteado fino” u “homogéneo”. Variable cualitativa nominal.

ANTICUERPOS EXTRAIBLES DEL NÚCLEO:

- **Anti-Ro/SSA:** Nivel sérico de anticuerpos anti-Ro/SSA presentes en la sangre del paciente, positivo o negativo. Variable cualitativa dicotómica.

- **Anti-La/SSN:** Nivel sérico de anticuerpos anti-La/SSB presentes en la sangre del paciente, positivo o negativo. Variable cualitativa dicotómica.

- **Anti-Sm:** Nivel sérico de anticuerpos anti-Smith presentes en la sangre del paciente, medido en positivo o negativo. Variable cualitativa dicotómica.

USO DE CICLOFOSFAMIDA:

- **Ciclofosfamida:** Eventualidad en la que el paciente con nefritis lúpica recibió ciclofosfamida como terapia de inducción a la remisión. Si o No. Variable independiente dicotómica.

- **Dosis acumulada de ciclofosfamida:** Sumatoria de la dosis de ciclofosfamida empleada en cada administración de la misma, independientemente de la cronología entre cada una de ellas. Unidad de medida: miligramos (mg). Variable cuantitativa continua.

- **NIH:** Empleo del esquema de National Institutes of Health de administración de ciclofosfamida para tratamiento de nefritis lúpica en el paciente evaluado. Si o No. Variable cualitativa dicotómica.

- **EURO-LES:** Empleo del esquema EURO-LES de administración de ciclofosfamida para tratamiento de nefritis lúpica en el paciente evaluado. Si o No. Variable cualitativa dicotómica.

CREATININA SÉRICA: Niveles de creatinina en el suero del paciente evaluado, cuantificada en mg/dL. Variable cuantitativa continua.

SLEDAI: Puntaje del score SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) de cada paciente evaluado. Éste se realiza tomando en cuenta distintas manifestaciones compatibles con lupus eritematoso sistémico dentro de los 10 días previos a la consulta y realizando una sumatoria del puntaje asignado a cada una de dichas manifestaciones en el seguimiento médico del paciente. La puntuación va de 0 a 105, de acuerdo al puntaje se clasifica en actividad leve o moderada (>3 puntos) y grave (> 12 puntos). Variable cuantitativa continua.

COMPLEMENTO SÉRICO:

- **C3:** Niveles del fragmento C3 del complemento en la sangre del paciente evaluado, se reporta en mg/dL. Variable numérica continua.

- **C4:** Niveles del fragmento C4 del complemento en la sangre del paciente evaluado, se reporta en mg/dL. Variable numérica continua.

ANTI-DNA: Niveles séricos de anticuerpo contra el DNA de doble cadena en la sangre del paciente evaluado. Se reporta en UI/mL. Variable numérica continua.

DEPURACIÓN DE CREATININA EN ORINA DE 24 HORAS: Análisis cuantitativo de la depuración de creatinina sérica, haciendo un cálculo de la cantidad de creatinina excretada en la orina recolectada durante 24 horas. Dicho parámetro es medido en ml/min. Variable cuantitativa continua.

PROTEINURIA DE 24 HORAS: Análisis cuantitativo de la excreción de proteínas excretadas en la orina recolectada durante 24 horas. Dicho parámetro es medido en g/24 horas. Variable cuantitativa continua.

USO DE GLUCOCORTICOIDES:

- **Pulsos de metilprednisolona:** Eventualidad en la que el paciente ha sido tratado con pulsos de metilprednisolona como tratamiento de inducción a la remisión de nefritis lúpica con respuesta afirmativa o negativa. Si o No. Variable cualitativa dicotómica.

- **Dosis acumulada de metilprednisolona:** Sumatoria de la dosis de cada pulso de metilprednisolona que se le administró al paciente evaluado. Medido en mg. Variable cuantitativa continua.

- **Prednisona:** Eventualidad en la que el paciente ha sido tratado con prednisona como tratamiento de nefritis lúpica con respuesta Si o No. Variable cualitativa dicotómica.

- **Dosis acumulada de prednisona:** Cálculo de la dosis total de prednisona que se administró el paciente, durante los días que estuvo tomando el tratamiento (Dosis acumulada y dosis promedio mensual). Cuantificada en mg de prednisona o su equivalente. Variable cuantitativa continua.

USO DE RITUXIMAB:

- **Rituximab:** Eventualidad en la que el paciente ha sido tratado con rituximab como tratamiento de inducción a la remisión de nefritis lúpica con respuesta Si o No. Variable independiente dicotómica.

- **Rituximab inicial:** Caso en el que se administró rituximab como terapia de inducción a la remisión de nefritis lúpica sin el hecho de haber administrado ciclofosfamida previamente. Si o No. Variable cualitativa dicotómica.

- **Rituximab posterior:** Caso en el que se administró rituximab como terapia de inducción a la remisión de nefritis lúpica posterior a la administración de ciclofosfamida. Si o No. Variable cualitativa dicotómica.

- **Tiempo posterior a ciclofosfamida:** Medida en meses entre la aplicación de ciclofosfamida y la administración de rituximab como tratamiento de nefritis lúpica. Medido en meses. Variable cuantitativa discreta.

TRATAMIENTO CONCOMITANTE:

- **Micofenolato:** Uso de micofenolato como tratamiento concomitante en el manejo de inducción a la remisión de nefritis lúpica, Si o No. Variable cualitativa dicotómica.

- **Azatioprina:** Uso de Azatioprina como tratamiento concomitante en el manejo de inducción a la remisión de nefritis lúpica. Si o No. Variable cualitativa dicotómica.

EVENTOS ADVERSOS ASOCIADOS AL FÁRMACO:

- **Infección de vías urinarias:** El caso en el que el paciente presenta diagnóstico de infección de vías urinarias asociado al uso de medicamento inmunosupresor. Diagnosticada por examen general de orina y/o urocultivo. Si o No. Variable cualitativa dicotómica.

- **Infección de vías respiratorias:** El caso en el que el paciente presenta diagnóstico de infección a lo largo de las vías respiratorias altas o bajas, asociado al uso de medicamento inmunosupresor, basado en clínica y estudios de imagen. Si o No. Variable cualitativa dicotómica.

- **Infección de tejidos blandos:** El caso en el que el paciente presenta infección de piel, anexos y tejido músculo-esquelético blando, asociado al uso de medicamento inmunosupresor. Si o No. Variable cualitativa dicotómica.

- **Infección gastrointestinal**: El caso en el que el paciente presenta clínica y estudios concluyentes de infección del tracto digestivo, asociado al uso de medicamento inmunosupresor. Si o No. Variable cualitativa dicotómica.

- **Mielotoxicidad:** El caso en el que el paciente presenta citopenias encontradas en biometría hemática según rangos de laboratorio como datos de supresión medular debidas al uso de medicamento inmunosupresor. Si o No. Variable cualitativa dicotómica.

OTRAS MANIFESTACIONES DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO:

- **Neuropsiquiátricas:** El caso en el que el paciente evaluado presenta manifestaciones a nivel neuropsiquiátrico debidas a lupus eritematoso sistémico. Si o No. Variable cualitativa dicotómica.

- **Hematológicas:** El caso en el que el paciente evaluado presenta alteraciones a nivel hematológico debidas a lupus eritematoso sistémico. Si o No. Variable cualitativa dicotómica.

- **Serositis:** El caso en el que el paciente presente inflamación de serosas (derrame pleural/pericárdico) debidas a la actividad de lupus eritematoso sistémico. Si o No. Variable cualitativa dicotómica.

- **Artritis:** El caso en el que el paciente presente inflamación de la cápsula sinovial de las articulaciones debido a la actividad de lupus eritematoso sistémico. Si o No. Variable cualitativa dicotómica.

- **Mucocutáneas:** El caso en el que el paciente presenta alteraciones a nivel de mucosas o piel (fotosensibilidad, rash malar, alopecia, úlceras orales, cutáneas o genitales) debido a la actividad de lupus eritematoso sistémico. Si o No. Variable cualitativa dicotómica.

MANIFESTACIÓN ESPECÍFICA: Cualquier manifestación orgánica que se presente en el paciente debido a la actividad de lupus eritematoso sistémico, la cual no es común o no se menciona dentro de las variables anteriores. Variable cualitativa nominal.

EVENTO ADVERSO ESPECÍFICO: Cualquier alteración adversa a nivel orgánico o bioquímico que se presente en el paciente asociado al uso de medicamentos inmunosupresores. Variable cualitativa nominal.

RESPUESTA PARCIAL: Sea el caso de paciente con proteinuria basal > o = a 3.5 g en 24 horas, un descenso < 3.5 g/24 horas, reducción de la proteinuria de 50% en comparación con la inicial. En ambas situaciones, mejoría del 25% o mayor del filtrado glomerular con respecto a su valor inicial. Variable cualitativa dicotómica.

RESPUESTA COMPLETA: Filtrado glomerular > o = 60 ml/min (o descenso a valores previos o 15% o más del valor basal en aquellos con filtrado glomerular <60 ml/min), proteinuria < o = a 0.5 g/24 horas, sedimento inactivo (< o = a 5 hematíes por campo, < o = a 5 leucocitos por campo, 0 cilindros hemáticos) y albúmina sérica > 3 g/dL. Variable cualitativa dicotómica.

➢ ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizará un análisis estadístico descriptivo. Las variables categóricas serán expresadas en porcentajes y las variables numéricas en medias, desviación estándar, máximos y mínimos. Las comparaciones entre ambos grupos serán analizadas mediante X^2 con prueba de corrección de Pearson. Se consideró una significancia estadística con un valor de $p < o = 0.05$. Para el análisis se utilizará el programa SPSS versión 16.0.1.

➢ ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo al artículo 17 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, éste protocolo se considera como una investigación sin riesgo, debido a que se tratará de un estudio retrospectivo y no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada a las variables de los individuos que participaron. Se evaluaron los datos de la historia clínica de cada paciente así como los resultados de laboratorios rutinarios, realizados para el seguimiento en la consulta. Únicamente se revisaron expedientes clínicos para el análisis de las variables.

Los procedimientos llevados a cabo durante la investigación se apegaron a las normas éticas de la declaración de Helsinki.

De acuerdo al artículo 23 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, por ser una investigación sin riesgo, se dispensó al investigador de la obtención de consentimiento informado.

Al tratarse de un estudio que comparó la efectividad y seguridad de dos medicamentos, las conclusiones obtenidas contribuyen a tener un mejor conocimiento del perfil de ambos fármacos para llevar a cabo una mejor estrategia terapéutica y obtener un mejor pronóstico para nuestros pacientes.

El acceso a la información solamente se obtuvo por los investigadores y ésta fue utilizada para fines de la propia investigación.

➢ RECURSOS Y FACTIBILIDAD

RECURSOS HUMANOS

Investigador principal, colaboradores. Médicos residentes, así como personal del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

RECURSOS FÍSICOS Y MATERIALES

- Instrumento de recolección de datos.
- Hoja de cálculo Microsoft Excel para Windows/Mac.
- Programa estadístico SPSS.

FACTIBILIDAD

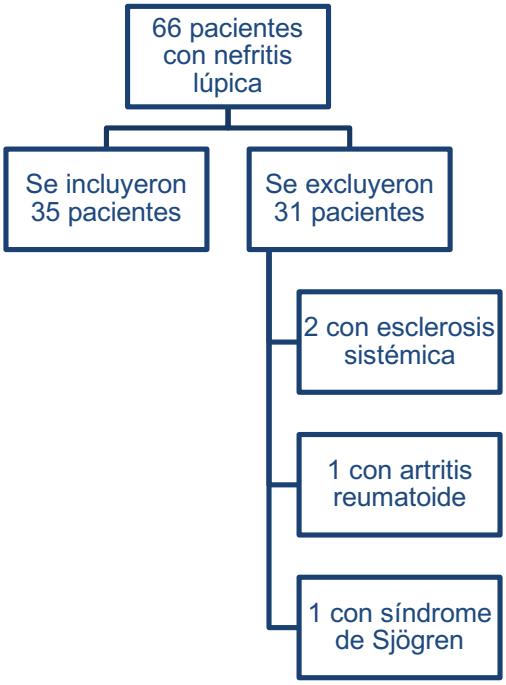
Se contó con los recursos humanos y materiales necesarios para la realización del trabajo de investigación, los costos derivados del proyecto fueron asumidos por el grupo investigador.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Dado que se exploraron algunos aspectos de la vida personal del paciente, se sometió protocolo a juicio del comité de investigación del departamento de enseñanza para su aprobación ó realización de las correcciones que se consideren pertinentes. Al tratarse de una investigación sin riesgo (estudio documental retrospectivo por medio de revisión de expedientes clínicos, sin modificación de ninguna de las variables empleadas), y de acuerdo al artículo 17 y 23 de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la salud, no fue necesaria la obtención de consentimiento informado por escrito.

➢ RESULTADOS

Se identificó una población de 66 pacientes con nefritis lúpica en el hospital de especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI; se excluyeron 31 pacientes, 27 con diagnóstico de sobreposición con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, 1 con sobreposición con síndrome de Sjögren, 2 con sobreposición con esclerosis sistémica y 1 con sobreposición con artritis reumatoide (gráfica 1).



Gráfica 1. Algoritmo de selección de pacientes

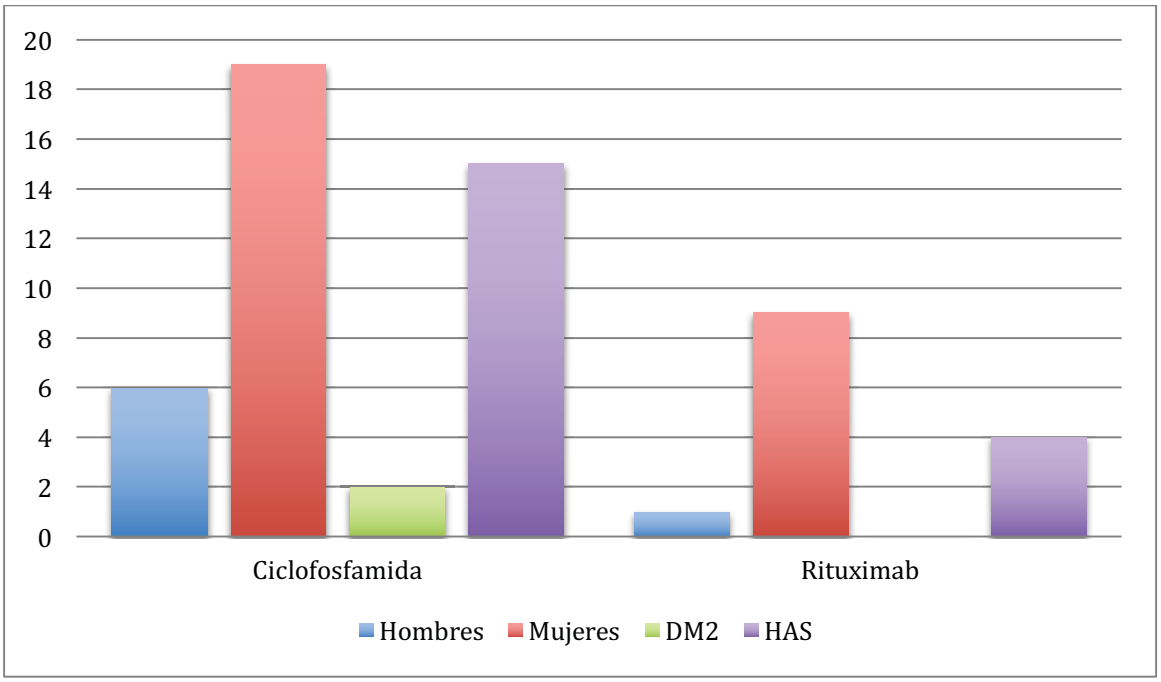
De los 35 pacientes obtenidos se clasificaron según el tratamiento de inducción a la remisión que recibieron, el grupo que recibió ciclofosfamida fue de 25 pacientes y el grupo que recibió rituximab de 10 pacientes (gráfica 2).

Gráfica 2. Pacientes selectos según el tratamiento administrado.

Se realizó análisis de frecuencias para determinar las características de ambos grupos. En general el 80% de los pacientes fue de sexo femenino, mientras que 20% de los pacientes fue de sexo masculino. Entre las comorbilidades que presentaron, se encontró diabetes mellitus tipo 2 en 2 pacientes (5.7%) e hipertensión arterial sistémica en 19 pacientes (54.3%). Al subdividirlo en grupos de tratamiento, 2 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se encontraban en el grupo de ciclofosfamida (8%), mientras que en el grupo de rituximab no se encontraron pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En cuanto a la hipertensión arterial sistémica, se encontraron 15 pacientes en el grupo de ciclofosfamida (60%) y 4 pacientes en el grupo de rituximab (40%). Al realizar la comparación entre ambos grupos no se mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tratado con ciclofosfamida y el grupo de rituximab (tabla 1 y gráfica 3).

Tabla 1. Género y comorbilidades.

	Ciclofosfamida n=25		**Rituximab n=10**		
	#Pxs	%	#Pxs	%	p
Hombre	6	24%	1	10%	0.350
Mujer	19	76%	9	90%	0.335
DM 2	2	8%	0	0%	0.357
HAS	15	60%	4	40%	0.283



Gráfica 3. Género y comorbilidades.

Posteriormente se analizaron los resultados de las biopsias renales realizadas o en su defecto, la descripción de la clase de nefritis lúpica por comportamiento clínico.

En el análisis de las biopsias renales se encontró que en 14 (56%) de los pacientes tratados con ciclofosfamida se encontró una clase IV, en 3 (12%) se observó clase V y en 2 (8%), clase II. En cuanto a los pacientes con rituximab, se encontró en 4 (40%) clase IV y en 1 (10%) clase III. Al realizar una comparación entre ambos grupos con prueba de X^2, no se encontró una diferencia en la distribución (tabla 2).

Tabla 2

CLASE SEGÚN LA BIOPSIA RENAL ISN/RPS					
CICLOFOSFAMIDA			RITUXIMAB		
Clase	No. Pacientes	%	No. Pacientes	%	P
II	2	8%	0	0%	0.287
III	0	0%	1	10%	0.133
IV	14	56%	4	40%	0.351
V	3	12%	0	0%	0.244

Se evaluó también, el índice de cronicidad para los pacientes con biopsias renales, sin diferencia significativa entre ambos grupos de tratamiento (tabla 3).

Tabla 3

CICLOFOSFAMIDA					**RITUXIMAB**				
	Media	DE	MAX	MIN	Media	DE	MAX	MIN	p
Índice de Actividad	8	1.3	10	6	10.33	4.41	5	17	0.132
Índice de Cronicidad	2.9	1.75	0	5	3	1.78	1	6	0.401

En el análisis de la clase por comportamiento clínico se encontró en el grupo de ciclofosfamida 4 pacientes (16%) con comportamiento clase V, 1 paciente (4%) con comportamiento IV y 1 paciente (4%) con comportamiento de clase III. En el grupo de rituximab 3 pacientes (30%) con comportamiento clínico de clase V y 2 (20%) con comportamiento de clase IV. Al realizar análisis de X^2 para ambos grupos sin diferencias significativas (tabla 4).

Tabla 4

CLASE DE NEFRITIS LÚPICA POR COMPORTAMIENTO CLÍNICO					
Ciclofosfamida			**Rituximab**		
Clase	No de pacientes	%	No. de pacientes	%	P
III	1	4%	0	0%	0.435
IV	1	4%	2	20%	0.369
V	4	16%	3	30%	0.426

Se realizó análisis de título y patrón de anticuerpos antinucleares en ambos grupos de tratamiento. El análisis mostró un predominio de títulos 1:160 y de patrón homogéneo en ambos grupos, el resto de los títulos y patrones con resultados similares para ambos grupos, sin diferencia estadística significativa al análisis con X^2 (tabla 5).

Tabla 5

ANTICUERPOS ANTINUCLEARES					
	Ciclofosfamida n=25		Rituximab n=10		
TÍTULO	Pacientes	%	Pacientes	%	p
Negativo	1	4%	1	10%	0.521
1:80	1	4%	0	0%	0.454
1:160	9	36%	3	30%	0.257
1:320	5	20%	2	20%	0.359
1:640	4	16%	1	10%	0.254
1:1280	2	8%	2	20%	0.327
1:2560	3	12%	1	10%	0.281
PATRÓN					
Negativo	1	4%	1	10%	0.526
Homogéneo	12	48%	5	50%	0.441
Moteado Fino	4	16%	1	10%	0.354
Moteado Grueso	7	28%	2	20%	0.287
Centromérico	1	10%	0	0%	0.591
Ribosomal	0	0%	1	10%	0.544

Se analizaron los anticuerpos extraíbles del núcleo (Anti- Sm, Anti-Ro y Anti-La) de los pacientes en ambos grupos. Solamente 7 pacientes contaron con anti-Sm positivos, 6 con anti-Ro positivos y 1 con anti-La positivo. No hubo significancia estadística entre ambos grupos (tabla 6).

Tabla 6

ANTICUERPOS EXTRAIBLES DEL NÚCLEO					
	Ciclofosfamida		Rituximab		
	Pxs	%	Pxs	%	p
Anti SM	6	24%	1	10%	0.237
Anti RO	5	20%	1	10%	0.478
Anti LA	1	4%	0	0%	0.524

Se valoró el uso de glucocorticoides en el tratamiento de nefritis lúpica de ambos grupos. Se hizo tanto análisis de su uso como de la dosis acumulada, no se demostró ninguna diferencia significativa entre ambos grupos de tratamiento (tablas 7-8).

Tabla 7

USO DE GLUCOCORTICOIDES					
	Ciclofosfamida n=10		**Rituximab n=10**		
	Pxs	%	Pxs	%	p
Pulsos de metilprednisolona	19	76%	6	60%	0.626
Prednisona	25	100%	10	100%	0.569

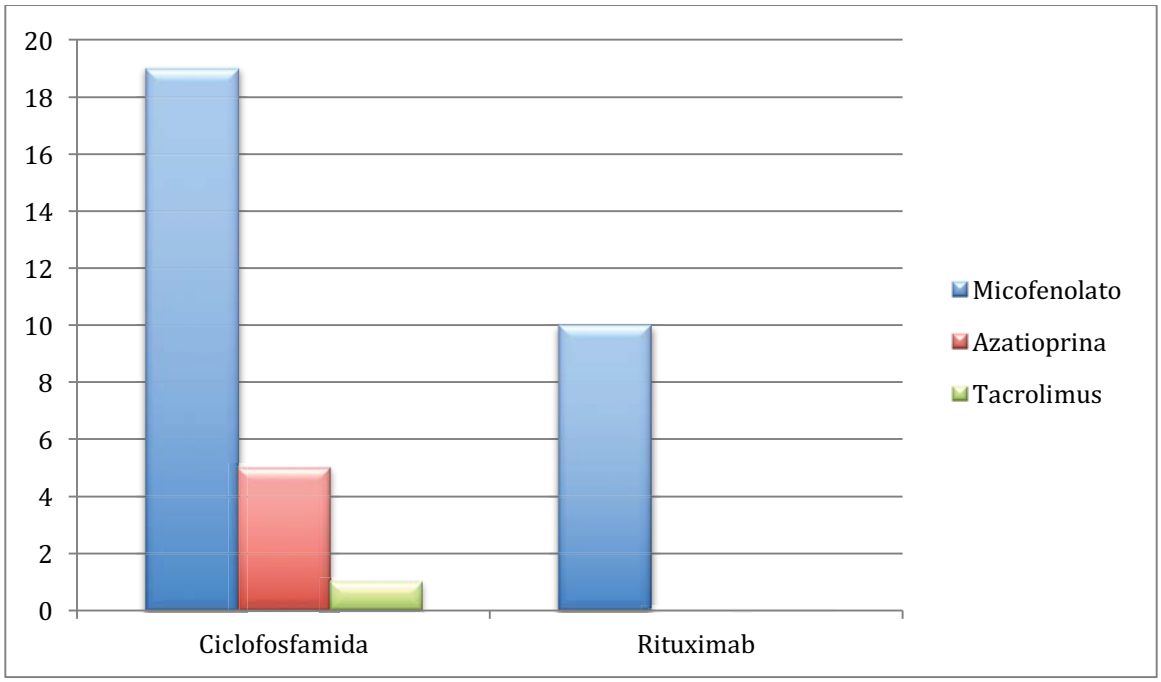
Tabla 8

	Ciclofosfamida n=25				**Rituximab n=10**				
	Media	DE	MAX	MIN	Media	DE	MAX	MIN	p
Dosis acumulada de Metilprednisolona (mg)	3380	2351	0	7000	1950	2006	0	6000	0.584
Dosis acumulada de Prednisona (mg)	28252	15043	2200	59100	26844	14130	9000	48700	0.44

Se analizó el uso de otros medicamentos inmunosupresores de forma concomitante al tratamiento de inducción a la remisión con rituximab y posterior a la inducción a la remisión de ciclofosfamida, entre ellos se valoró el uso de micofenolato, azatioprina y tacrolimus. Se observó una marcada tendencia al uso de micofenolato en ambos grupos sobre todo en el de rituximab donde el 100% usó dicho medicamento. En cuanto al grupo de ciclofosfamida, el uso de micofenolato se registró en 19 pacientes (76%), azatioprina en 5 (20%) y tacrolimus en 1 (4%). Al comparar ambos grupos, no hubo diferencia estadística relevante en el uso de dichos fármacos (tabla 9 y gráfica 4).

Tabla 9

INMUNOSUPRESORES UTILIZADOS					
	Ciclofosfamida n=25		Rituximab n=10		
	Pxs	%	Pxs	%	p
Micofenolato	19	76%	10	100%	0.89
Azatioprina	5	20%	0	0%	0.127
Tacrolimus	1	4%	0	0%	0.521

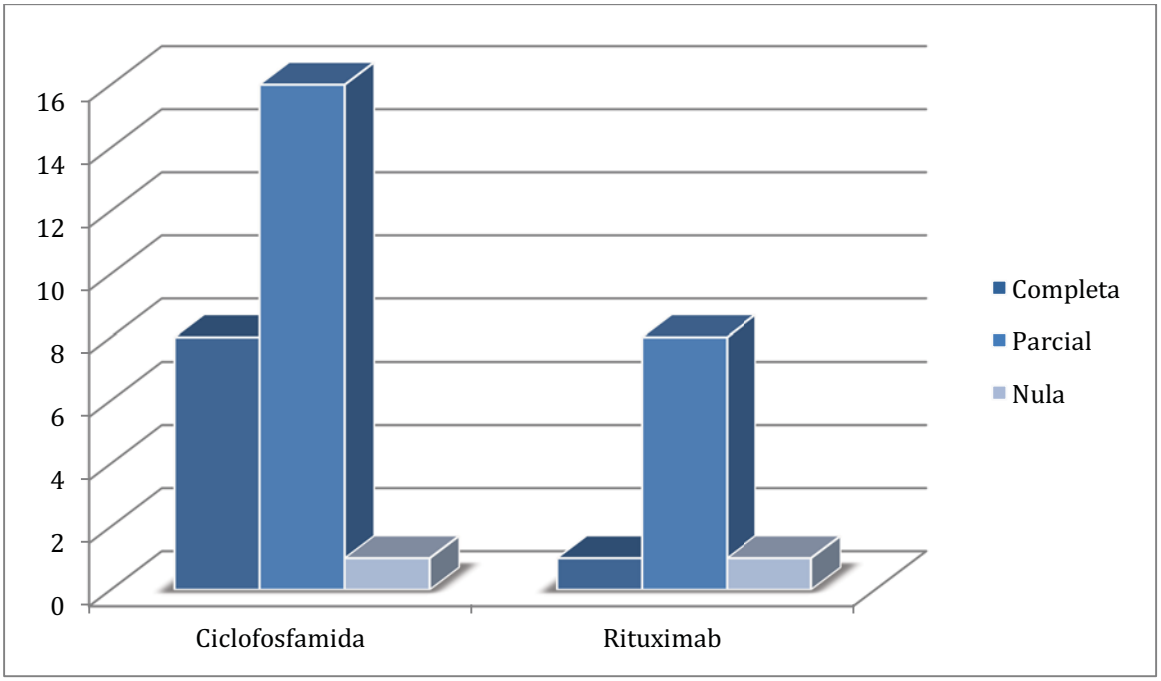


Gráfica 4

Se evaluó la respuesta renal al tratamiento con ambos fármacos de inducción. Clasificándolos como respuesta parcial, completa o nula. La respuesta completa predominó en ambos grupos, en 64% de los pacientes con ciclofosfamida y en 80% de los pacientes con rituximab, sin embargo no hubo diferencia estadística significativa para ningún grupo (tabla 10 y gráfica 5).

Tabla 10

RESPUESTA RENAL AL TRATAMIENTO					
	Ciclofosfamida n=25		Rituximab n=10		
	Pxs	%	Pxs	%	p
Parcial	8	32%	1	10%	0.357
Completa	16	64%	8	80%	0.321
Nula	1	4%	1	10%	0.546

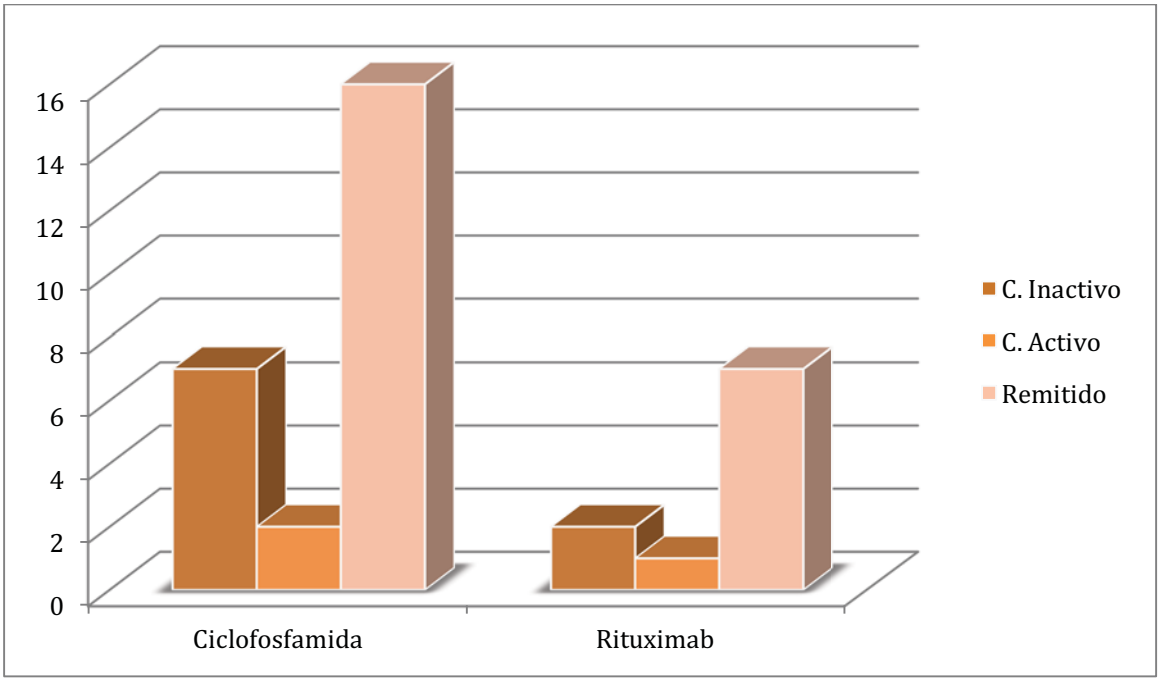


Gráfica 5

Se comparó el patrón de daño renal en los pacientes, clasificándolo como crónico inactivo, crónico activo y en remisión. La remisión del daño renal predominó en 64% de los pacientes con ciclofosfamida y en 70% de los pacientes con rituximab. Los resultados no tuvieron diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento (tabla 11 y gráfica 6).

Tabla 11

PATRÓN DE DAÑO RENAL					
	Ciclofosfamida n=25		**Rituximab n=10**		
	Pxs	%	Pxs	%	p
Crónico inactivo	7	28%	2	20%	0.465
Crónico activo	2	8%	1	10%	0.475
Remisión	16	64%	7	70%	0.166



Gráfica 6

Se analizaron las manifestaciones clínicas de lupus eritematoso sistémico que presentaron los pacientes tratados en cada grupo. Se describieron como neurológicas, hematológicas, serositis, musculoesqueléticas y mucocutáneas. No hubo una diferencia estadística significativa entre ambos grupos, en cuanto a las manifestaciones extrarrenales de LES (tabla 12).

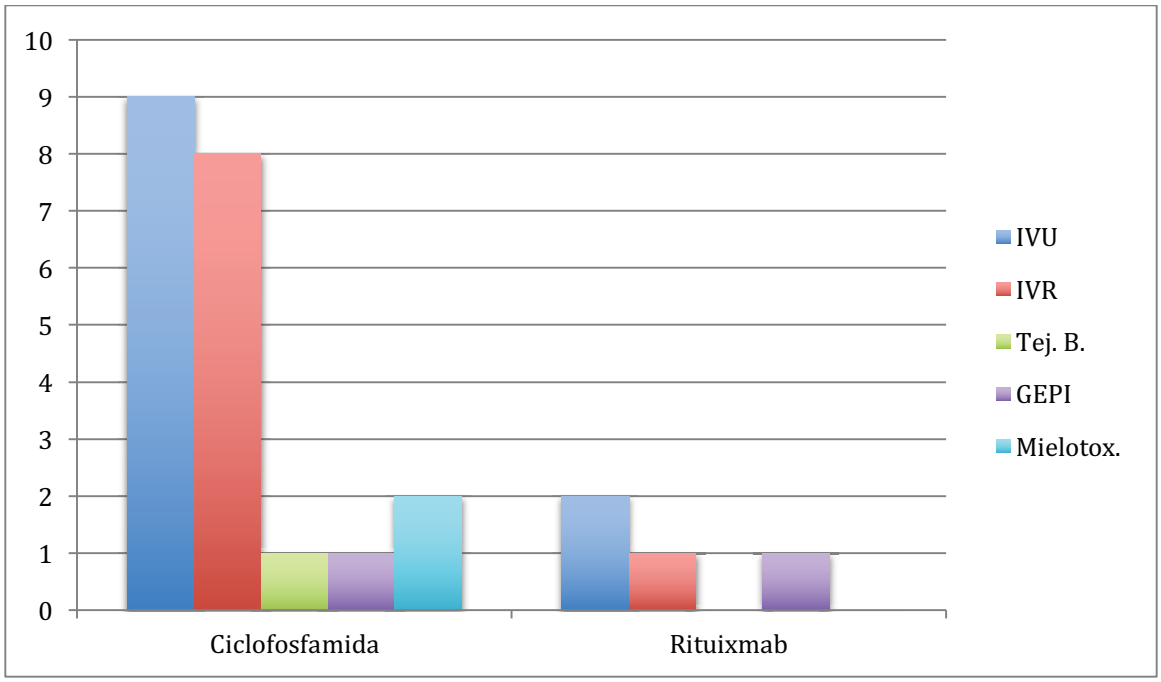
Tabla 12

MANIFESTACIONES DE LES					
	Ciclofosfamida n=25		Rituximab n=10		
	Pxs	%	Pxs	%	p
Neurológicas	5	20%	2	20%	1.0
Hematológicas	7	28%	4	40%	0.490
Serositis	4	16%	1	10%	0.647
Musculo-esqueléticas	9	36%	4	40%	0.825
Mucocutáneas	14	56%	3	30%	0.164

Al comparar la incidencia de eventos adversos asociados a la inmunosupresión farmacológica por ambos tratamientos, se encontró un predominio de infecciones de vías urinarias en ambos grupos, con respecto a otras manifestaciones como infecciones de vías respiratorias, infecciones de tejidos blandos, infecciones gastrointestinales y mielotoxicidad. Sin embargo, no hubo una diferencia significativa entre ambos grupos (tabla 13 y gráfica 7).

Tabla 13

EVENTOS ADVERSOS ASOCIADOS A FÁRMACOS					
	Ciclofosfamida n=25		Rituximab n=10		
	Pxs	%	Pxs	%	p
Infección de vías urinarias	9	36%	2	20%	0.357
Infección de vías respiratorias	8	32%	1	10%	0.179
Infección de tejidos blandos	1	4%	0	0%	0.521
Gastroenteritis infecciosa	1	4%	1	10%	0.49
Mielotoxicidad	2	8%	0	0%	0.357



Gráfica 7

Se realizó un análisis cuantitativo entre ambos grupos con medias, desviaciones estándar, máximos y mínimos; las variables se compararon con X^2 corregida por t de Pearson.

Las variables que se analizaron fueron:

- Creatinina sérica (mg/dL).
- SLEDAI (índice de actividad de LES).
- C3 (mg/dL).
- C4 (mg/dL).
- Anticuerpos Anti-DNA de doble cadena (UI/mL).
- Proteinuria de 24 horas (g/24horas).
- Depuración de creatinina en orina de 24 horas (mL/min).

Las variables antes descritas fueron valoradas de manera inicial al contar con el diagnóstico de nefritis lúpica, posteriormente se evaluaron a los 3, 6, 9, 12, 15, 18, 24 y 36 meses; además de la última medida obtenida.

No hubo diferencia estadística al comparar ambos grupos desde su inicio y evolución.

En el análisis de creatinina sérica se observaron que los niveles de creatinina sérica en el grupo de ciclofosfamida tienden a ser más elevados que los de rituximab, sin embargo no hubo una diferencia significativa entre ambos grupos (tabla 14).

Tabla 14

ANÁLISIS CUANTITATIVO DE CREATININA SÉRICA (mg/dL)									
	Ciclofosfamida n=25				Rituximab n=10				
	Media	DE	MIN	MAX	Media	DE	MIN	MAX	p
Cr Basal	2.34	1.73	0.59	7.76	0.85	0.56	0.49	2.4	0.358
Cr 3m	1.33	1.12	0.49	6.11	0.79	0.27	0.5	1.47	0.581
Cr 6m	1.28	1.26	0.4	7.02	0.77	0.4	0.44	1.87	0.461
Cr 9 m	1.11	0.73	0.4	4.14	0.82	0.37	0.44	1.79	0.284
Cr12	1.22	1.12	0.47	6.28	0.75	0.32	0.48	1.57	0.39
Cr15	1.26	1.17	0.52	6.2	0.83	0.47	0.45	1.92	0.624
Cr18	1.28	1.16	0.51	5.4	0.89	0.49	0.52	1.97	0.525
Cr21	1.08	0.44	0.49	2.18	0.78	0.53	0.47	1.87	0.398
Cr24	1.06	0.57	0.48	2.86	1	0.68	0.57	2.22	0.467
Cr 36m	0.92	0.6	0.52	3.01	0.73	0.27	0.52	1.05	0.569
Última Cr	1.32	1.3	0.52	5.44	0.86	0.51	0.58	2.22	0.696

El análisis de actividad por SLEDAI entre ambos grupos fue similar, no hubo diferencias entre ambos grupos desde el inicio hasta la última valoración obtenida (tabla 15).

Tabla 15

ANÁLISIS CUANTITATIVO DE SLEDAI									
	Ciclofosfamida n=25				Rituximab n=10				
	Media	DE	MIN	MAX	Media	DE	MIN	MAX	p
SLEDAI Inicial	16	4	10	26	13	6	6	26	0.133
SLEDAI 3m	7	5	0	18	9	4	4	14	0.105
SLEDAI 6m	4	4	0	18	3	3	0	8	0.774
SLEDAI 9 m	3	2	0	8	3	3	0	8	0.402
SLEDAI 12m	3	3	0	8	2	3	0	10	0.422
SLEDAI 15m	2	2	0	8	2	2	0	6	0.756
SLEDAI 18m	1	2	0	6	1	2	0	4	0.489
SLEDAI 21m	1	1	0	8	1	3	0	8	0.216
SLEDAI 24m	1	1	0	6	1	3	0	8	0.155
SLEDAI 36m	1	2	0	4	2	3	0	6	0.134
Último SLEDAI	1	2	0	8	1	3	0	8	0.17

El análisis del complemento C3 fue similar en ambos grupos, sin diferencias estadísticamente relevantes al compararlos (tabla 16).

Tabla 16

ANÁLISIS CUANTITATIVO DE C3 (mg/dL)									
	Ciclofosfamida n=25				**Rituximab n=10**				
	Media	DE	MIN	MAX	Media	DE	MIN	MAX	p
C3 Inicial	74.08	23.95	33.6	135	56.03	24.26	22.1	103	0.489
C3 3 m	80.65	26.63	2	126.4	68.55	26.6	25.9	108.3	0.371
C3 6m	91.8	20.96	41	128	73.15	22.2	46.5	106	0.371
C3 9m	92	20.28	35.8	123.4	88.36	19.34	45.6	115	0.44
C3 12m	96.53	26.49	42.7	147	88.17	23	37.3	117.1	0.56
C3 15m	94.61	17.86	53	129	92.62	23	42.7	126.6	0.417
C3 18m	100.13	18.45	65.3	138	97.84	31.16	43.6	143.6	0.5
C3 21m	102.43	18.2	68.2	131.9	99.44	24.19	61.4	137.1	0.5
C3 24m	95.78	25.43	11.5	132.91	108.61	33.21	69	158	0.408
C3 36m	100.98	17.56	73.1	133.5	102.47	29.74	73.9	142	0.333
C3 Último	97.44	22.34	35.8	130.8	102.28	20.22	73.9	129.5	0.44

El estudio cuantitativo del complemento C4 no mostró diferencias importantes entre el grupo tratado con ciclofosfamida y el de rituximab (tabla 17).

Tabla 17

ANÁLISIS CUANTITATIVO DE C4 (mg/dL)									
	Ciclofosfamida n=25				**Rituximab n=10**				
	Media	DE	MIN	MAX	Media	DE	MIN	MAX	p
C4 Inicial	11.49	9.96	2.6	48.8	7.79	6.04	2	21.5	0.632
C4 3m	14.7	9	4	40	11.57	5.88	3.8	20.9	0.328
C4 6m	16.14	8.89	2.8	34.5	12.02	6.55	3.7	25.3	0.581
C4 9m	16.39	8.6	2	35	14.85	0.55	5.5	24.7	0.495
C4 12m	16.46	8.7	2.2	35.7	14.51	7.47	4.4	26.3	0.437
C4 15m	18.6	8.34	6.9	34.8	16.17	6.01	4.8	22.2	0.368
C4 18m	19.63	9.8	5.6	42.6	17.61	5.78	7.1	23.1	0.311
C4 21m	18.9	8.86	5.7	38.7	20.68	7.93	9.3	34	0.597
C4 24m	18.13	6.84	7	32.5	21.2	8.1	12.6	34.3	0.353
C4 36m	18.25	8.15	5.2	33	16.27	4.74	11.8	21.4	0.333
Último C4	17.62	9	2.2	33	20.59	7.6	9.3	34.3	0.42

El análisis cuantitativo de anticuerpos contra el DNA de doble cadena no demostró diferencias entre los dos grupos de tratamiento inmunosupresor (tabla 18).

Tabla 18

ANÁLISIS CUANTITATIVO DE ANTICUERPOS ANTI-DNA (UI/mL)									
	Ciclofosfamida n=25				**Rituximab n=10**				
	Media	DE	MIN	MAX	Media	DE	MIN	MAX	p
Anti DNA Inicial	408.25	359.98	8.21	1318	557.13	698.02	25.8	1943	0.365
Anti DNA 3m	359.94	381.62	8.34	1655	298.37	352.93	15.5	1083.7	0.418
Anti DNA 6m	334.19	387.93	15.7	1228.4	304.46	384.43	7.54	1194.2	0.418
Anti DNA 9m	264.75	330.73	6.8	1033	310.15	312.85	41	850.5	0.419
Anti DNA 12m	248.11	77.2	5.6	1298	476.77	650.74	36.8	1899.7	0.417
Anti DNA 15m	143.17	319	280.5	143.17	314.13	602.61	71.1	1804	0.413
Anti DNA 18m	135.29	117.99	39.5	506.2	34.88	664.82	34.1	1700.03	0.406
Anti DNA 21m	153.21	145.86	33.6	518	232.85	395.47	36.3	1039	0.404
Anti DNA 24m	169.71	154.99	26.28	639	242.43	385.5	10.3	929	0.404
Anti DNA 36m	168.89	143.82	20.93	536.68	301.52	431.34	40.2	799.4	0.386
Último Anti DNA	158.23	179.12	20.93	927	266.97	393.61	40.3	1185	0.42

Al comparar los resultados de la proteinuria de 24 horas de forma cuantitativa, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la proteinuria de 24 horas entre un grupo y otro (tabla 19).

Tabla 19

ANÁLISIS CUANTITATIVO DE PROTEINURIA DE 24 HORAS (g/24hrs)									
	Ciclofosfamida n=25				**Rituximab n=10**				
	Media	DE	MIN	MAX	Media	DE	MIN	MAX	p
ProtU inicial	2.98	1.37	0.7	5.2	2.28	0.68	1.1	3.7	0.615
ProtU 3m	2.36	1.44	0.1	5	1.84	1.12	0.3	3.8	0.254
ProtU 6m	1.95	1.56	0.2	6	1.31	1.17	0.1	3.2	0.417
ProtU 9m	1.52	1.32	0	5.4	1.21	1.27	0.2	4.3	0.611
Protu 12m	1.18	1.53	0.1	7.2	1.11	1.39	0.1	4.7	0.495
ProtU 15m	0.76	0.68	0.1	3.2	0.65	0.78	0.1	2.5	0.531
ProtU 18m	0.9	1.04	0.2	4.2	0.74	0.97	0.1	2.9	0.32
ProtU 21m	0.99	1.25	0.1	4.9	1.28	2.35	0.1	6.6	0.528
ProtU 24m	0.85	0.74	0.1	2.6	0.58	0.85	0.1	2.5	0.518
ProtU 36m	0.72	0.85	0.1	2.9	1.12	1.51	0.3	3.4	0.253
Último ProtU	1.08	1.3	0.1	5.4	0.66	1.02	0.1	3.4	0.887

En el análisis cuantitativo de la depuración de creatinina en orina de 24 horas no se mostraron diferencias estadísticamente relevantes entre ambos grupos (tabla 20).

Tabla 20

ANÁLISIS CUANTITATIVO DE DEPURACIÓN DE CREATININA EN ORINA DE 24 HORAS (mL/min)									
	Ciclofosfamida n=25				**Rituximab n=10**				
	Media	DE	MIN	MAX	Media	DE	MIN	MAX	p
Dep Cr inicial	58.09	34.8	8.6	158.6	78.02	25.7	39.1	125.5	0.42
Dep Cr 3m	72.54	32.84	16.8	161.9	80.84	23.99	36.7	114.2	0.42
Dep Cr 6m	113.66	194.55	10.8	134.5	92.74	41.55	16.3	148.9	0.42
Dep Cr 9m	8.28	32.85	11.4	121.4	94.97	36.94	20.2	139.1	0.489
Dep Cr 12m	90.52	50.56	4.4	210.8	96.91	36.72	26.6	144.1	0.42
Dep Cr 15m	86.38	39.25	3	146.2	112.8	62.72	26.7	126.8	0.452
Dep Cr 18m	84.17	40.72	4.6	176.1	82.86	37.02	19.8	115.23	0.413
Dep Cr 21m	90.86	37.88	21.1	145.8	92.31	56.5	23.6	192.8	0.411
Dep Cr 24m	88.27	37.6	18.9	138.8	93.92	45.6	22.5	171	0.409
Dep Cr 36m	97.85	30.51	12	141.5	109.37	55.56	55.1	179.1	0.395
Última Dep Cr	82.55	38.87	4.6	147	102.43	48.39	22.5	179	0.373

➢ DISCUSIÓN

El género y las comorbilidades de ambos grupos fueron similares.
No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de tratamiento.

En cuanto a los estudios de anticuerpos antinucleares y extraíbles del núcleo, no hubo diferencia entre los dos grupos. Los resultados de las biopsias (clasificación histopatológica e índices de actividad/cronicidad) y de la clasificación según el comportamiento de la nefritis lúpica no mostraron diferencias importantes entre un grupo y otro. Debido a ello se puede afirmar que ambos grupos fueron estadísticamente similares.

Al analizar los desenlaces del tratamiento de inducción se encuentra que hay un predominio de respuesta completa en ambos grupos, siendo de 64% para ciclofosfamida y 80% para rituximab, con tendencia hacia ser mayor con éste último, sin embargo, no hubo diferencia estadísticamente significativa. En cuanto al patrón de daño renal, predomina la remisión sobre el daño crónico residual, sin diferencias estadísticas entre ambos grupos. Esta diferencia puede ser debido al tamaño pequeño de la muestra.

En cuanto a los eventos adversos, hay una tendencia mayor en el grupo de ciclofosfamida a su asociación con infección de vías urinarias. En un paciente se asoció su uso a cistitis de células gigantes la cual se demostró por biopsia. En un paciente tratado con rituximab se desarrolló infección de vías urinarias complicada la cual requirió internamiento para su tratamiento con antibioticoterapia intravenosa, sin embargo, el mismo paciente contaba ya con leucopenia moderada la cual se atribuyó en un inicio a actividad hematológica de LES.

Al estudiar las variables cualitativas (creatinina sérica, C3, C4, SLEDAI, anti-DNA, proteinuria de 24 horas y depuración de creatinina en orina de 24 horas) no se

encontró una diferencia importante durante su evolución trimestral en ambos grupos por lo que no se puede establecer si un tratamiento es más efectivo que otro para mejorar dichos parámetros, pero si existe equivalencia terapéutica.

No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de estudio en cada una de las variables, sin embargo esto se puede deber al tamaño escaso de la muestra.

No se alcanzó significancia estadística en cuanto a menor toxicidad de rituximab vs. ciclofosfamida, sin embargo, se observa una tendencia en la reducción de la incidencia de infecciones de vías urinarias.

➢ CONCLUSIÓN

Tanto ciclofosfamida como rituximab demostraron tener una eficacia similar en nuestro grupo de pacientes con nefritis lúpica. En cuanto a la seguridad de ambos fármacos, hay una tendencia a desarrollar menos infecciones de tracto urinario con el uso de rituximab.

➢ BIBLIOGRAFÍA

1. Herrmann M, Voll RE, Zoller OM, et al. Impaired phagocytosis of apoptotic cell material by monocyte-derived macrophages from patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis and Rheumatology 1998; 41:1241–1250.

2. Tucker LB, Menon S, Schaller JG, Isenberg DA. Adult- and childhood-onset systemic lupus erythematosus: a comparison of onset, clinical features, serology, and outcome. British Journal of Rheumatology 1995; 34:866–872.

3. Mok CC, Kwok RC, Yip PS. Effect of renal disease on the standardized mortality ratio and life expectancy of patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis and Rheumatology 2013; 65:2154–2160.

4. Hiepe F, Do¨ rner T, Hauser AE, et al. Long-lived autoreactive plasma cells drive persistent autoimmune inflammation. Nat Rev Rheumatol 2011; 7:170–178.

5. Lech M, Anders HJ. The pathogenesis of lupus nephritis. Journal of the American Society of Nephrology 2013; 24:1357–1366.

6. Yu F, Tan Y, Liu G, et al. Clinicopathological characteristics and outcomes of patients with crescentic lupus nephritis. Kidney International 2009; 76:307.

7. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis and Rheumatology. 1982; 25(11):1271–1277.

8. Dooley MA, Aranow C, Ginzler EM. Review of ACR renal criteria in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2004; 13(11):857–860.

9. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. Kidney Int 2004; 65:521.

10. Rivera F, Romera A, Anaya S. Nefropatía Lúpica. Revista de la Sociedad Española de Nefrología; 2012;7:0.

11. Hanly JG, O'Keeffe AG, Su L, Urowitz MB, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. Rheumatology (Oxford) 2016; 55:252–262.

12. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al., Aspreva Lupus Management Study Group. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. Journal of the American Society of Nephrology 2009; 20:1103–1112.

13. Illei GG, Takada K, Parkin D, et al. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy: long-term followup of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies. Arthritis and Rheumatology 2002; 46:995–1002.

14. Petri M, Purvey S, Fang H, Magder LS. Predictors of organ damage in systemic lupus erythematosus: the Hopkins Lupus Cohort. Arthritis and Rheumatology 2012; 64:4021–4028.

15. Austin HA 3rd, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. New England Journal of Medicine 1986; 314: 614–619.

16. Dall'Era M. Treatment of lupus nephritis: current paradigms and emerging strategies. Current Opinion. Wolters Kluwer Health 2017; Vol 29, No. 3. 241-247.

17. Petri M. Cyclophosphamide: new approaches for systemic lupus erythematosus. Lupus 2004; 13 (5): 366-71

18. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. Arthritis and Rheumatology 2002; 46:2121–2131.

19. Wofsy D, Diamond B, Houssiau FA. Crossing the Atlantic: the Euro-Lupus Nephritis regimen in North America. Arthritis and Rheumatology 2015; 67:1144–1146.

20. Gunnarsson I, Sundelin B, Jo´ nsdo´ ttir T, et al. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. Arthritis and Rheumatology 2007; 56:1263–1272.

21. Pepper R, Griffith M, Kirwan C, et al. Rituximab is an effective treatment for lupus nephritis and allows a reduction in maintenance steroids. Nephrology Dialysis Transplant Journal 2009; 24:3717–3723.

22. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al., LUNAR Investigator Group. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. Arthritis and Rheumatology 2012; 64:1215–1226.

23. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, et al., Club Rhumatismes et Inflammation. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French Autoimmunity and Rituximab registry. Arthritis and Rheumatology 2010; 62:2458–2466.

24. Arce-Salinas CA, Rodríguez-García F, Gómez-Vargas JI. Long-term efficacy of anti-CD20 antibodies in refractory lupus nephritis. Rheumatology International 2012; 32:1245–1249.

25. Muangchan C, van Vollenhoven RF, Bernatsky SR, et al. Treatment algorithms in systemic lupus erythematosus. Arthritis Care and Research (Hoboken) 2015; 67:1237–1245.

26. American College of Rheumatology. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. Arthritis Care and Research (Hoboken) 2012; 64:797–808.

27. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al., European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. Annals of Rheumatic Diseases 2012; 71:1771–1782.

➢ **ANEXOS.**

Anexo 1.

DATOS GENERALES Y COMORBILIDADES				DATOS DE BIOPSIA RENAL					ANTICUERPOS ANTINUCLEARES		ANTICUERPOS EXTRAIBLES DEL NÚCLEO		
Edad	Sexo (F/M)	DM2	HAS	Biopsia Renal (SI/NO)	Clase de NL	Índice de actividad puntaje	Índice de cronicidad puntaje	Clase por Comportamiento (Sin Biopsia Renal)	Titulo	Patrón	Anti-Ro/SSA	Anti-La/SSB	Anti-Sm
					V+III	12	3						

USO DE GLUCOCORTICOIDES				USO DE RITUXIMAB				TRATAMIENTO CONCOMITANTE		EVENTOS ADVERSOS ASOCIADOS AL FARMACO				
Pulsos de MPD	Dosis de MPD	Prednisona	Dosis de PDN	Rituximab	RTX inicial	RTX posterior	Tiempo posterior a CFM	MICOFENOLATO	AZATIOPRINA	IVU	IVR	INF. TEJ. BLANDOS	GEPI	MIELOTOXICIDAD

USO DE CICLOFOSFAMIDA				NIVELES DE CREATININA SÉRICA EN MG/DL											
Ciclofosfamida	Dosis acumulada de ciclofosfamida mg	NIH	EURO-LES	Cr basal	Cr 3m	Cr 6 m	Cr 9 m	Cr12m	Cr15m	Cr18m	Cr21m	Cr24m	Cr 2a	Cr 3a	Último Cr

INDICE DE ACTIVIDAD SLEDAI										
SLEDAI inicial	SLEDAI 3m	SLEDAI 6m	SLEDAI 9m	SLEDAI 1a	SLEDAI 15m	SLEDAI 18 m	SLEDAI 21m	SLEDAI 2a	SLEDAI 3a	Último SLEDAI

NIVELES DE COMPLEMENTO SÉRICO C3 Y C4																					
C3 Inicial	C3 3m	C3 6m	C3 9m	C3 1a	C2 15m	C3 18m	C3 21m	C3 2a	C3 3a	Último C3	C4 Inicial	C4 3m	C4 6m	C4 9m	C4 1a	C4 15m	C4 18m	C4 21m	C4 2a	C4 3a	Último

NIVELES SERICOS DE ANTICUERPOS ANTI-DNA										
Anti-DNA inicial	Anti-DNA 3m	Anti-DNA 6m	Anti-DNA 9m	Anti-DNA 1a	Anti-DNA 15m	Anti-DNA 18m	Anti-DNA 21m	Anti-DNA 2a	Anti DNA 3a	Último Anti-DNA

NIVELES SERICOS DE PROTEINA C REACTIVA									
PCR inicial	PCR 3m	PCR 6m	PCR 9m	PCR 1a	PCR 15m	PCR 18m	PCR 21m	PCR 2a	PCR 3a

DEPURACION DE CREATININA EN ORINA DE 24 HORAS (ML/MIN)										
Dep. Cr Inicial	Dep. Cr 3m	Dep. Cr 6m	Dep. Cr 9m	Dep. Cr 1a	Dep. Cr 15 m	Dep. Cr 18m	Dep. Cr 21m	Dep. Cr 2a	Dep. Cr 3a	Última Dep. Cr

PROTEINURIA DE 24 HORAS EN G/L										
ProtU inicial	ProtU 3 m	ProtU 6m	ProtU 9 m	ProtU 12 m	ProtU 15 m	ProtU 18 m	ProtU 21 m	ProtU 24 m	ProtU 3 a	Última ProtU

OTRAS MANIFESTACIONES DE LES					MANIFESTACION ESPECÍFICA	EVENTO ADVERSO ESPECÍFICO	RESPUESTA COMPLETA	RESPUESTA PARCIAL
NEUROPSIQUIATRICO	HEMATOLOGICO	SEROSAS	ARTICULAR	MUCOCUTANEO				

Anexo 2.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS:

Nombre y NSS					
Edad		C4 Inicial		Dep Cr 12m	
Género		C4 3m		Dep Cr 15m	
Índice de Cronicidad		C4 6m		Dep Cr 18m	
Dosis acumulada de CFM		C4 9m		Dep Cr 21m	
Cr Basal		C4 12m		Dep Cr 24m	
Cr 3m		C4 15m		Dep Cr 36m	
Cr 6m		C4 18m		Última Dep Cr	
Cr 9 m		C4 21m		Dosis acumulada de Metilprednisolona	
Cr12		C4 24m		Dosis acumulada de Prednisona	
Cr15		C4 36m		DM 2	
Cr18		Último C4		HAS	
Cr21		Anti DNA Inicial		Manifestaciones	
Cr24		Anti DNA 3m		Anti SM	
Cr 36m		Anti DNA 6m		Anti RO	
Última Cr		Anti DNA 9m		Anti LA	
SLEDAI Inicial		Anti DNA 12m		DM 2	
SLEDAI 3m		Anti DNA 15m		Biopsia Renal	
SLEDAI 6m		Anti DNA 18m		Clase	
SLEDAI 9 m		Anti DNA 21m		Clase por comportamiento	
SLEDAI 12m		Anti DNA 24m		Titulo de ANA	
SLEDAI 15m		Anti DNA 36m		Patrón	
SLEDAI 18m		Último Anti DNA		NIH	
SLEDAI 21m		ProtU inicial		EURO-LES	
SLEDAI 24m		ProtU 3m		PATRON DE DAÑO	
SLEDAI 36m		ProtU 6m		RESPUESTA	
Último SLEDAI		ProtU 9m		PARCIAL	
C3 Inicial		Protu 12m		COMPLETA	
C3 3 m		ProtU 15m		NULA	
C3 6m		ProtU 18m		MEDICAMENTO CONCOMITANTE	
C3 9m		ProtU 21m		IVU	
C3 12m		ProtU 24m		IVR	
C3 15m		ProtU 36m		TEJ. BLAN	
C3 18m		Último ProtU		GEPI	
C3 21m		Dep Cr inicial		MIELO	
C3 24m		Dep Cr 3m		GEPI	
C3 36m		Dep Cr 6m			
C3 Ultimo		Dep Cr 9m			

Anexo 3.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI. UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Ciudad de México a _____ de_____ del 2018

Se le realiza la invitación para participar en el protocolo de investigación titulado: **COMPARACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE RITUXIMAB VS CICLOFOSFAMIDA EN PACIENTES CON NEFROPATÍA LÚPICA EN CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.**

Justificación y objetivo del estudio: La nefropatía lúpica es una de las manifestaciones más graves de lupus eritematoso sistémico, asociada a un pronóstico pobre cuando no es tratada de manera adecuada. Para el tratamiento inicial se considera el uso de ciclofosfamida; éste fármaco tiene un riesgo de citotoxicidad aumentado y un gran riesgo para desarrollar eventos adversos. Otro fármaco que ha resultado útil en esta entidad es el rituximab, el cual se ha reportado con un mejor perfil de seguridad, sin embargo, se indica solo en caso de refractariedad a ciclofosfamida o en casos donde ciclofosfamida se encuentre contraindicada. Hay muy pocos estudios que comparen la efectividad y la seguridad entre ambos medicamentos. El objetivo de este estudio es comparar la eficacia y seguridad en el tratamiento de nefritis lúpica entre pacientes tratados con dichos fármacos en la UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI. Procedimientos: Se realizará la recopilación de los datos del expediente físico y electrónico. Posibles beneficios: ninguno directamente, pero los resultados permitirán conocer la seguridad y la efectividad de los tratamientos para poder mejorar la estrategia terapéutica de nuestros pacientes.

Posibles riesgo y molestias: ninguno dado que no se realizará a alguna intervención.

Compensación: no se dará ninguna compensación económica por su participación.

Participación o retiro: Su participación es completamente voluntaria, si decide no participar su atención médica brindada por el IMSS no se verá afectada de alguna forma. Si desea participar, pero posteriormente cambia de opinión, se encuentra en la libertad de abandonar en cualquier momento el estudio sin tener repercusión alguna en su atención dentro de la institución.

Privacidad y Confidencialidad: no se usara su nombre o número de afiliación en la recolección de datos, en cambio se asignara numeración consecutiva a los participantes del estudio, en todo momento se manejara la información de forma confidencial.

Investigadores:
Dra. Margarita Portela Hernández. Reumatóloga Adscrita al servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.
Dr. Mario Pérez Cristóbal. Reumatólogo. Adscrito al servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.
Dr. Manuel Alberto Antonio Palma Palacios. Médico residente del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

En caso de dudas o aclaraciones sobre su participación, podrá dirigirse a la Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4º piso Bloque B de la Unidad de Congresos, colonia Doctores, Ciudad de México. CP 06720. Teléfono (55) 56276900 extensión 21230, correo electrónico: comisión.etica@imss.gob.mx

Declaración de consentimiento informado:

Se me ha explicado con claridad en que consiste el estudio, además he leído y entendido el contenido de este consentimiento. Se me han aclarado las dudas de forma satisfactoria y se me ha entregado una copia de este formato.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en el protocolo de investigación

Nombre y firma del participante

Declaro haber explicado a fondo el estudio de investigación y he aclarado las dudas del participante.

Nombre y firma del investigador

Testifico que el participante firmó de manera voluntaria este consentimiento.

Nombre y firma del testigo 1

Nombre y firma del testigo 2