

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRIA
"SILVESTRE FRENK FREUND"
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

**"PRONÓSTICO DE LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
NEFRITIS LÚPICA TRATADOS CON PULSOS COMBINADOS DE
CICLOFOSFAMIDA Y METILPREDNISOLONA "**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA
DRA. ROCÍO ARELY ARRATIA ACOSTA

ASESORES DE TESIS
DR. VICENTE BACA RUIZ
DR. MIGUEL ÁNGEL VILLASÍS KEEVER

Ciudad de México, 2019





Universidad Nacional
Autónoma de México



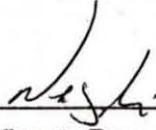
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

Revisión de los cambios de la tesis:
"PRONÓSTICO DE LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
NEFRITIS LÚPICA TRATADOS CON PULSOS COMBINADOS DE
CICLOFOSFAMIDA Y METILPREDNISOLONA "



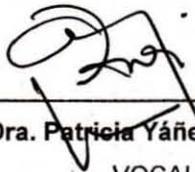
Dr. Vicente Baca Ruiz
ASESOR DE TESIS



Dr. Vicente Baca Ruiz
PRESIDENTE



Dra. Julia Rocío Herrera Márquez
SECRETARIA



Dra. Patricia Yáñez Sánchez
VOCAL

No. PROTOCOLO
R-2018-3603-070



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud **3603** con número de registro **17 CI 09 015 042** ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 032 2017121.
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA **Jueves, 15 de noviembre de 2018.**

**M.C. VICENTE BACA RUIZ
P R E S E N T E**

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

Pronóstico de la función renal en pacientes pediátricos con nefritis lúpica tratados con pulsos combinados de ciclofosfamida y metilprednisolona

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-2018-3603-070

ATENTAMENTE

DR. HERMILO DE LA CRUZ PÉREZ
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3603

IMSS
SECRETARÍA DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

ÍNDICE

Resumen estructurado	1
Antecedentes	2
Planteamiento del problema.....	8
Pregunta de investigación	8
Objetivos generales.....	9
Hipótesis.....	10
Material y métodos	11
Diseño del estudio.....	11
Lugar del estudio.....	11
Población de estudio.....	11
Criterios de inclusión.....	11
Criterios de exclusión.....	11
Variables de estudio.....	12
Técnica de muestreo.....	17
Tamaño de la muestra	17
Descripción general del estudio	18
Análisis estadístico	20
Aspectos éticos	20
Factibilidad	21
Resultados	22
Discusión.....	26
Conclusiones.....	26
Bibliografía.	30
Anexos	35

RESUMEN ESTRUCTURADO

“Pronóstico de la función renal en pacientes pediátricos con nefritis lúpica tratados con pulsos combinados de ciclofosfamida y metilprednisolona”

Arratia-Acosta Rocío Arely, Baca-Ruiz Vicente, Villasís-Keever Miguel Ángel

ANTECEDENTES: La nefritis lúpica (NL) es la complicación visceral más frecuente del lupus eritematoso sistémico (LES) encontrándose presente en hasta 40-60% de los pacientes. Hasta el momento, ninguno de los agentes inmunosupresores convencionales es ideal, en términos de eficacia y toxicidad.

OBJETIVO: Comparar el pronóstico de la función renal a tres años, en los pacientes pediátricos con nefritis lúpica que recibieron el esquema de pulsos combinados en monodosis o el esquema de pulsos combinados fraccionados, así como comparar la frecuencia y el tipo de eventos adversos en cada esquema de tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio observacional, longitudinal, comparativo y retrospectivo, tomando pacientes pediátricos con NL clases III, IV y V, los cuales recibieron tratamiento a base de pulsos combinados de ciclofosfamida (CFA) y metilprednisolona (MPD), ya sea en monodosis o de manera fraccionada (dosis total administrada en 2 días consecutivos) para comparar la eficacia en cuanto a la recuperación de la función renal en ambos esquemas, así como la frecuencia y el tipo de efectos adversos más comunes en cada grupo.

RESULTADOS: Los datos sugieren una inclinación hacia el esquema de monodosis en cuanto a la respuesta al tratamiento, con una menor proporción de efectos adversos, sin que esta diferencia sea estadísticamente significativa.

CONCLUSIONES: Se necesitan estudios prospectivos, aleatorizados para confirmar dichos hallazgos.

PALABRAS CLAVE: Nefritis lúpica, glomerulonefritis, ciclofosfamida, esteroide intravenoso

ANTECEDENTES

La nefritis lúpica (NL) es la complicación visceral más frecuente del lupus eritematoso sistémico (LES) la cual puede ocurrir hasta en 40-60% de los pacientes, lo cual conlleva un aumento de la morbilidad, incluida la enfermedad renal en etapa terminal. ¹ Aunque se han presentado avances en el tratamiento, hasta el 26% de los pacientes con nefritis lúpica aún desarrollan enfermedad renal crónica (ERC). ^{2,3}

En contraste con el LES de inicio en adultos, la característica principal de la NL de inicio pediátrico son las lesiones renales inflamatorias agudas, mientras que las lesiones escleróticas crónicas y la fibrosis intersticial se observan más en adultos. ⁴ Lo anterior sugiere que el uso selectivo de terapia inmunosupresora agresiva en las primeras etapas de la NL infantil, contribuye en gran medida a mejorar el pronóstico de las etapas posteriores.

Biopsia renal y clasificación de la nefritis lúpica

Debido a la naturaleza potencialmente agresiva de la NL, los umbrales para realizar una biopsia renal deben ser bajos. Cualquier signo de afectación renal, en particular, proteinuria reproducible $\geq 0,5$ g / 24 h, especialmente con hematuria glomerular o cilindros celulares, puede ser una indicación para la biopsia. Las pruebas clínicas, serológicas o de laboratorio no predicen con precisión los hallazgos histológicos. ⁵ La biopsia renal es el procedimiento estándar para la adecuada atención de la NL, ya que las pautas de tratamiento actuales se basan en la clasificación histológica. ^{6,7}

En la actualidad, la biopsia renal se clasifica de acuerdo con el sistema propuesto por la Sociedad Internacional de Nefrología / Sociedad de Patología Renal (ISN / RPS) en el año 2003 (Anexo 1).⁸ Para clasificar, se requiere de un mínimo de 10 glomérulos para excluir razonablemente la enfermedad focal. La biopsia debe

examinarse mediante microscopía óptica, inmunofluorescencia y si es posible, mediante microscopía electrónica.⁹

Tratamiento de nefritis lúpica

A pesar de las múltiples terapias inmunosupresoras con que se cuenta hoy en día, el pronóstico a largo plazo de los pacientes con lupus con afección renal no ha cambiado sustancialmente en los últimos 10 años.¹⁰⁻¹³ En los países desarrollados, la probabilidad de ERC y daño renal a 5 años disminuyó del 16% en 1979, al 11% en los años 90's. También hubo disminución de ERC a los 10 y 15 años del inicio de la enfermedad en los años ochenta, pero a finales de los años 2000 se observó un notable aumento. La disminución del daño renal coincidió con un mayor uso de ciclofosfamida (CFA).¹⁴

En el caso de los niños y adolescentes con LES, el panorama parece ser menos alentador ya que tienen mucho mayor riesgo que los adultos de daño orgánico por el propio LES o el tratamiento;^{15,16} en parte, debido a la mayor agresividad de la enfermedad. Esto es particularmente cierto para la NL ya que afecta hasta el 80% de los niños con LES. El fracaso para lograr y mantener la remisión de la NL asociada a LES juvenil incrementa la mortalidad de este grupo de pacientes.¹⁷

El grupo CARRA define la respuesta al tratamiento como completa cuando existe una normalización de la tasa de filtrado glomerular (TFG), inactividad del sedimento urinario (<5 leucocitos/campo, <5 eritrocitos/campo, sin presencia de cilindros) y un índice proteinuria/creatinuria (I P/C) <0.2; respuesta parcial o moderada, cuando hay al menos 50% de mejoría en dos parámetros renales centrales (con un I P/C \leq 1.0) sin empeoramiento clínicamente relevante del parámetro central renal restante. Finalmente, respuesta leve se define como la existencia de un 30-50% de mejoría en dos parámetros renales, sin datos de empeoramiento clínico en el parámetro restante.¹⁸ El tratamiento idealmente debe apuntar a una respuesta renal completa. De esta forma, se denomina remisión de

la NL cuando se cuenta con una respuesta sostenida por tres a seis meses. Estos resultados deben lograrse preferiblemente a los seis meses y no después de 12 meses del inicio del tratamiento.^{19,20}

Para lograr lo anterior, el tratamiento de la NL implica una fase de inducción y una fase de mantenimiento. En términos de eficacia y toxicidad, hasta el momento ninguno de los agentes inmunosupresores convencionales para la NL es ideal. A través de esfuerzos multinacionales, se han desarrollado y están en uso múltiples regímenes para el tratamiento de la nefritis lúpica.¹

En general, el tratamiento inmunosupresor no está indicado en las clases I y VI de NL, a menos que sea necesario por actividad extra renal del lupus.^{21,22} Según las guías actuales, la NL Clase II debe tratarse inicialmente con dosis bajas de prednisona y, solo debe agregarse un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad después de tres meses de proteinuria persistente o dependencia de prednisona. Para el tratamiento de inducción de NL clase III y IV se recomienda el uso de micofenolato mofetil (MMF) o ciclofosfamida intravenosa combinada con corticoesteroides, seguido MMF o azatioprina durante al menos tres años como terapia de mantenimiento. En la clase V pura, se puede utilizar MMF con dosis bajas de prednisona como inducción y MMF como tratamiento de mantenimiento.
9, 23, 23, 25, 26.

En 1986, se publicaron los resultados de un esquema de tratamiento con ciclofosfamida intravenosa, el cual fue llevado a cabo por el grupo de los Institutos Nacionales de la Salud de los Estados Unidos de Norteamérica (NIH), reportando su efectividad para mantener la función renal en pacientes adultos con nefritis lúpica proliferativa en quienes se había predicho un mal pronóstico, basados en los cambios de conicidad en las biopsias renales de estos pacientes. En esta terapia, la ciclofosfamida se administraba a una dosis de 500-1000 mg/m² una vez por mes por 6 meses y posteriormente cada 3 meses hasta cumplir 2 años de tratamiento encontrando una diferencia significativamente mejor al ser comparada

con otras terapias inmunosupresoras, siendo visible de forma más clara dicha diferencia en los resultados a partir de los 60 meses de seguimiento.²⁷ (Anexo 2)

Con base en la propiedad acumulativa de CFA, la dosis total de CFA intravenosa es considerablemente menor que la de la terapia oral y, según los informes, es efectiva para inhibir la progresión de las lesiones crónicas en NL proliferativa, en pacientes pediátricos.^{28,29} Para disminuir la citotoxicidad, se han intentado modificar los esquemas en cuanto a la dosificación, con reducción de la dosis o los intervalos de aplicación en la terapia de pulsos con CFA para NL de inicio pediátrico.³⁰ Sin embargo, es difícil llevar a cabo ensayos controlados prospectivos en casos de LES en niños.

Por otro lado, existe controversia en cuanto al uso de terapia combinada con citotóxico (ciclofosfamida) y esteroide IV (metilprednisolona), ya que se sigue debatiendo si el uso del esteroide realmente aporta un beneficio extra, o bien, únicamente incrementa el riesgo de efectos adversos, principalmente infecciosos. Sin embargo, debemos tomar en cuenta que algunos pacientes no responden adecuadamente a la terapia con administración intermitente de ciclofosfamida (CFA), y estos pacientes podrían beneficiarse de un tratamiento más intensivo.

Desde la década de los 80 se demostró la ventaja del uso de CFA en combinación con dosis altas de esteroide, usando prednisona de forma electiva,²⁶ por lo que en 1996, Gourley y colaboradores llevaron a cabo un estudio dentro de la plataforma del grupo NIH, en la cual evaluaron la respuesta de 82 pacientes con NL dividiéndolos en 3 brazos de tratamiento: 1) CFA en monoterapia, 2) metilprednisolona en monoterapia y 3) terapia combinada. Los autores reportaron que tras un año de tratamiento, la remisión renal ocurrió en un 85% de los pacientes con terapia combinada, comparado con un 62% y 29% en los grupos de CFA y metilprednisolona, respectivamente.³¹

Con base a lo anterior y en algunos estudios anecdóticos que muestran la ventaja del uso combinado de esteroides IV y CFA, en nuestro hospital desde hace años se ha utilizado cualquiera de los dos siguientes tipos de esquemas de tratamiento, pero hasta el momento no se ha evaluado si el uso de uno u otro tiene ventaja en cuanto a su efectividad y seguridad:

- **Pulsos combinados en monodosis:** el tratamiento de inducción incluye tres pulsos intravenosos de metilprednisolona diarios consecutivos de 30 mg/kg (máximo 1 gr/día), seguidos de prednisona oral 1 mg/kg, con esquemas de descenso variables, administrando uno de los pulsos de metilprednisolona seguido de ciclofosfamida a 500 mg/m² en una sola dosis. Posterior a esto se administran pulsos mensuales de ciclofosfamida y metilprednisolona, ésta última en todas las dosis a 30 mg/kg sin sobrepasar 1 gr, ajustando la dosis de ciclofosfamida a 750 mg/m² en la segunda dosis y a 1 gr/m² a partir de la tercera dosis, además de cloroquina VO a dosis de 3-5 mg/kg/día. Al concluir los pulsos mensuales, se administran pulsos bimensuales con metilprednisolona a misma dosis y ciclofosfamida a 1 gr/m²/dosis.
- **Pulsos combinados fraccionados:** el tratamiento de inducción incluye tres pulsos intravenosos de metilprednisolona diarios consecutivos de 30 mg/kg (máximo 1 gr/día), seguidos de prednisona oral 1 mg/kg, con esquemas de descenso variables, administrando ciclofosfamida a 500 mg/m² fraccionado en 2 días, tras 2 de los pulsos de metilprednisolona iniciales. Posterior a esto se administran pulsos mensuales de ciclofosfamida y metilprednisolona, dividiendo ambos medicamentos en 2 dosis iguales (MPD 30 mg/kg sin sobrepasar 1 gr fraccionado en 2 dosis), ajustando la dosis de ciclofosfamida a 750 mg/m² en segundo pulso y a 1 gr/m² a partir del tercer pulso, (fraccionando la dosis total de cada pulso para 2 días), además de cloroquina VO a dosis de 3-5 mg/kg/día. Al concluir los pulsos mensuales, se administran pulsos bimensuales con

metilprednisolona a misma dosis y ciclofosfamida a 1 gr/m², fraccionando cada pulso para 2 días.

Pronóstico de la función renal

Como ya se mencionó, alrededor del 26% de los pacientes con NL evolucionan a ERC. En diversos estudios se han evaluado los factores relacionados con el pronóstico, siendo los cambios crónicos detectados en la biopsia renal (esclerosis glomerular, medias lunas fibrosas, atrofia tubular o fibrosis intersticial) el factor asociado.²⁷ Asimismo, en población latina se ha reportado que la edad > 25 años en el momento del diagnóstico de la NL y la presencia de microhematuria son variables asociadas con buena respuesta al tratamiento de inducción a la remisión. Mientras que, una depuración de creatinina basal < 30 ml/min se ha asociado a mala respuesta al tratamiento a los 12 meses del diagnóstico. Para los 24 meses del diagnóstico, el retraso en el inicio del tratamiento se ha relacionado con una mala respuesta; caso contrario con la presencia de una forma histológica proliferativa de NL y niveles de C3 bajos.³²

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad persiste el debate sobre la mejor opción de tratamiento para la nefritis lúpica, al ser una complicación importante y severa en el lupus eritematoso sistémico juvenil. Usualmente se opta por terapia agresiva para disminuir la morbilidad y mortalidad asociada a la misma, según las múltiples guías actuales las dos opciones principales de tratamiento incluyen ciclofosfamida IV o micofenolato, los cuales pueden o no estar combinados con esteroide IV o vía oral, pero hasta el momento no hay esquemas definitivos en cuanto a tipo de fármacos, dosificación o de duración.

En nuestro hospital desde años se han utilizado dos variantes del esquema de tratamiento propuesto por el NIH, con ciclofosfamida y metilprednisolona, ya sea con pulsos fraccionados o en monodosis sin que, hasta el momento se haya evaluado si alguna de estas dos alternativas ofrece alguna ventaja, en particular sobre la función renal, por lo que surgen las siguientes:

Pregunta de investigación

1. ¿Existe diferencia del pronóstico de la función renal de pacientes pediátricos con nefritis lúpica, de acuerdo con el esquema de tratamiento?
2. ¿Existe diferencia en la frecuencia y tipo de eventos adversos, de acuerdo con el esquema de tratamiento, en pacientes pediátricos con nefritis lúpica?

OBJETIVOS GENERALES

1. Comparar el pronóstico de la función renal a tres años, en los pacientes pediátricos con nefritis lúpica clase III, IV y V, que recibieron el esquema de pulsos combinados en monodosis o el esquema de pulsos combinados fraccionados.
2. Comparar la frecuencia y tipo de eventos adversos, entre el grupo que recibió el esquema de pulsos combinados en monodosis pulsos con el grupo que recibió el esquema de pulsos combinados fraccionados.

HIPÓTESIS

1. Después de tres años de tratamiento, la función renal de los pacientes pediátricos con nefritis lúpica clase III, IV y V es similar entre quienes recibieron el esquema de pulsos combinados en monodosis y quienes recibieron el esquema de pulsos combinados fraccionados.
2. La frecuencia de efectos adversos, tales como leucopenia, neutropenia, infección, síntomas gastrointestinales y alopecia es menor en el grupo que recibieron el esquema de pulsos combinados fraccionados que en el grupo que recibieron pulsos combinados en monodosis.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO: Observacional, longitudinal, comparativo y retrospectivo.

LUGAR DE ESTUDIO: Servicio de Reumatología Pediátrica, Hospital de Pediatría “Silvestre Frenk Freund” Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México, México.

POBLACION DE ESTUDIO: Se incluyeron pacientes pediátricos con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y glomerulonefritis lúpica clases III, IV y V.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Pacientes menores de 17 años.
2. Pacientes con nefritis lúpica clase III, IV ó V sola o en combinación, demostrada por biopsia dentro de los seis primeros meses de tratamiento; o bien, en ausencia de biopsia renal, con curso clínico compatible con nefritis lúpica grado III, IV y V.
3. Pacientes con tratamiento inicial a base de pulsos combinados de CFA/MPD, ya sea de manera fraccionada o en monodosis.
4. Con tiempo de seguimiento a partir del inicio de los pulsos mínimo de 18 meses.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Pacientes con nefritis lúpica que tuvieron modificaciones del esquema inicial de tratamiento, antes de cumplir un año.
2. Pacientes con expedientes clínicos incompletos, en los cuales no se pueda establecer el tipo de tratamiento o la evolución de la función renal a través del tiempo. (por lo menos una vez tras cumplir 1 año de terminado el tratamiento)

VARIABLES DE ESTUDIO

Dependiente:

- Respuesta al tratamiento en la función renal.
- Efectos adversos: leucopenia, neutropenia, infección, síntomas gastrointestinales y alopecia.

Independiente:

- Esquema de tratamiento utilizado.

Confusión:

- Clase de nefritis lúpica.
- Anticuerpos anti-fosfolípidos.
- Dosis de esteroide oral.

Universales:

- Sexo.
- Edad.

Variable	Definición conceptual.	Definición operacional	Tipo de variable	Categorías/unidades
Función renal (Respuesta al tratamiento)	Se refiere al grado de mejoría de la función renal tras el inicio de cualquiera de los 2 esquemas estudiados de acuerdo a las definiciones aportadas por CARRA.	Falla al tratamiento: Sin cambios o con empeoramiento de los parámetros renales (TFG, sedimento urinario e IP/C), o bien la presencia de recaída a nivel renal. Respuesta leve: 30-50% de mejoría en dos parámetros renales (TFG, sedimento urinario o IP/C). Respuesta parcial: mejoría >50% en TFG y sedimento urinario, además de IP/C <0.2. Respuesta completa: TFG 80-120 ml/min/1.73sc, inactividad del sedimento urinario e IP/C <0.2	Cualitativa, ordinal	Falla al tratamiento. Respuesta leve. Respuesta parcial. Respuesta completa.
Efectos adversos	Todo efecto imprevisto e inesperado recogido en el expediente médico que ha causado muerte, lesión y/o incapacidad y/o prolongación de la estancia, que se deriva de la asistencia sanitaria y no de la enfermedad de base del paciente.	Presencia de complicaciones secundarias a la administración de la terapia inmunosupresora.	Cualitativa, nominal.	Presente Ausente
Tipo de evento adverso	Tipo de complicación secundaria al uso de terapia inmunosupresora, que puede afectar	Leucopenia: Recuento de leucocitos <4000 células. Neutropenia: Recuento de neutrófilos <1500 células.	Cualitativa, nominal.	Leucopenia. Neutropenia. Infección. Síntomas gastrointestinales. Alopecia

	diversos órganos o sistemas.	<p>Infección: Desequilibrio de la interacción entre un agente y el huésped (paciente) que ocasiona datos de respuesta inflamatoria focal o sistémica.</p> <p>Síntomas gastrointestinales: Nausea o vómito secundarias a la administración del esquema correspondiente de CFA/MPD.</p> <p>Alopecia: Pérdida de cabello, secundaria al uso del esquema correspondiente de tratamiento.</p>		
Esquema de tratamiento utilizado	Se refiere al tipo de esquema combinado de ciclofosfamida y metilprednisolona utilizado, definido en los antecedentes como esquema fraccionado y esquema en monodosis.	<p>Pulsos en monodosis: Administración de la dosis total de metilprednisolona y ciclofosfamida en una sola dosis. Ver esquema detallado en antecedentes.</p> <p>Pulsos fraccionados: Administración de la dosis total de metilprednisolona y ciclofosfamida de forma fraccionada en 2 días consecutivos. Ver esquema detallado en antecedentes.</p>	Cualitativa, nominal	Pulsos en monodosis. Pulsos fraccionados.
Clase de nefritis lúpica	Clasificación de la nefritis lúpica en base a los hallazgos histopatológicos encontrados en la biopsia renal. (Anexo 1)	<p>Clase I: Nefritis lúpica mesangial mínima.</p> <p>Clase II: Nefritis lúpica proliferativa mesangial.</p> <p>Clase III: Nefritis lúpica focal.</p> <p>Clase IV: Nefritis lúpica difusa.</p> <p>Clase V: Nefritis lúpica</p>	Cualitativa, ordinal	Clase I Clase II Clase III Clase IV Clase V Clase VI

membranosa.
Clase VI: Nefritis lúpica
esclerosis avanzada.

Anticuerpos antifosfolípidos	Grupo heterogéneo de autoanticuerpos de tipo IgG, IgM e IgA dirigidos contra diferentes tipos de fosfolípidos y proteínas de unión a fosfolípidos.	Anticoagulante lúpico: Grupo heterogéneo de inmunoglobulinas que se unen a los fosfolípidos y proteínas asociadas a la membrana celular. Se considera positivo cuando hay un reporte del ratio >1.2. Anticuerpos anti-cardiolipinas: Anticuerpos dirigidos contra la cardiolipina, que es un tipo de fosfolípido cargado negativamente que se encuentra en la membrana interna de las mitocondrias. Los anticuerpos pueden ser de tipo IgM o IgG. Se consideran positivos >20 Anticuerpos anti-B2 glicoproteínas: Anticuerpos dirigidos contra la B2-glicoproteína I, que se encarga del transporte sérico de fosfolípidos. Pueden ser de tipo IgA, IgG e IgM y se consideran positivos cuando su valor es >20. Ninguno.	Cualitativa, nominal	Anticoagulante lúpico Anti-cardiolipinas. Anti-B2 glicoproteínas. Ninguno.
Dosis de esteroide oral.	Dosis de prednisona utilizada. Se expresa en mg al día.	Dosis de prednisona en mg al día utilizada, según lo reportado en el expediente clínico.	Cuantitativa, continua	Numérica.
Sexo	Constitución orgánica que distingue de hombre	Designado como masculino o femenino según el registro	Cualitativa, Nominal	Masculino Femenino

	o mujer	encontrado en el expediente clínico.	
Edad	Tiempo que una persona ha vivido desde la fecha de su nacimiento	Años transcurridos a partir de la fecha de nacimiento de una persona	Cuantitativa, Años continua

TECNICA DE MUESTREO.

No probabilística, por conveniencia.

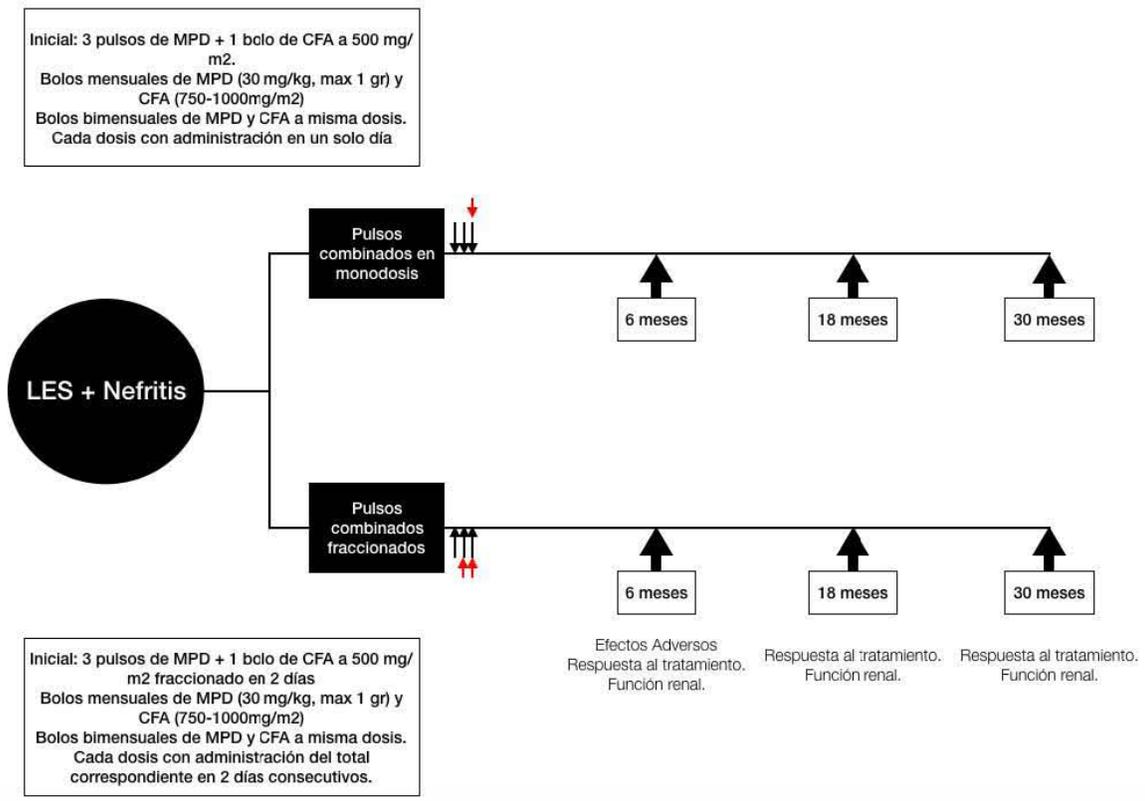
TAMAÑO DE LA MUESTRA

No se hizo un cálculo del tamaño de la muestra porque se incluirán en el estudio todos los pacientes menores que cumplan con los criterios de selección.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

1. El presente estudio se realizó en el CMN Siglo XXI, Hospital de Pediatría del IMSS en la Ciudad de México. Es un hospital de tercer nivel de atención médica, considerado como hospital de concentración, al cual acuden derechohabientes adscritos al IMSS de los estados correspondientes al centro y sur del país.
2. La Dra. Rocío Arely Arratia Acosta revisó los listados de las hojas de consulta externa de los 3 médicos adscritos al servicio, en búsqueda de los pacientes referidos a esta UMAE entre enero de 2005 y junio de 2017, esto debido a que no se cuenta con los listados de consulta externa anteriores al 2009 y a que el seguimiento mínimo necesario es de un año y medio, periodo en que se concluyen ambos esquemas de tratamiento estudiados.
3. Posteriormente se revisó el expediente clínico de dichos pacientes para depurar a los pacientes que no cuenten con diagnóstico de nefritis lúpica, o bien que no cuenten con los criterios de inclusión y exclusión establecidos para este estudio. Se tomaron a todos los pacientes con el diagnóstico de glomerulonefritis lúpica en quienes se dio tratamiento con pulsos combinados de ciclofosfamida/metilprednisolona fraccionados y aquéllos con pulsos en monodosis. Se revisó su expediente tanto físico como electrónico para la obtención de los datos correspondientes.
4. La información necesaria se obtuvo del expediente clínico a través de una hoja de recolección de datos, la cual se anexa al final de este documento (Anexo 3).
5. Se compararon las variables de las dos cohortes de tratamiento. La variable de respuesta terapéutica se evaluó a los 6, 18 y 30 meses. Mientras que los efectos adversos se evaluaron tras cada administración del pulso correspondiente de CFA y MPD durante los primeros 6 meses.

Diagrama de descripción del tipo de tratamiento y variables a estudiar



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis descriptivo de los resultados se expresaron en frecuencias absolutas y porcentajes para las variables cualitativas; medias o medianas con desviaciones estándar o rangos para las variables cuantitativas, de acuerdo con el tipo de distribución. Para el análisis inferencial se utilizó la prueba de Chi cuadrada o la prueba exacta de Fisher en el caso de variables cualitativas. Para variables cuantitativas se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes o la prueba U de Mann Whitney.

Se consideró como significativo un valor de $p < 0.05$.

Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 21.0

ASPECTOS ÉTICOS

Este proyecto se apegó a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, de acuerdo a lo señalado por el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, última reforma publicada en el Diario Oficial de la Federación el 02 de abril del 2014. Considerando lo expuesto en el capítulo 1 de las disposiciones comunes, y de acuerdo con el artículo 17, este estudio es una investigación sin riesgo, dado que solamente se revisaron los expedientes clínicos.

Por lo anterior, se considera que no se requiere carta de consentimiento informado. Los autores del presente estudio se comprometieron a mantener de manera confidencial los datos personales de los pacientes, usando solamente las iniciales de cada paciente únicamente.

Antes de iniciar el protocolo, se solicitó autorización por el Comité de Ética e Investigación en Salud del Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI.

FACTIBILIDAD

Recursos materiales. Expediente clínico, hojas de máquina blancas, carpetas para guardar consentimientos informados y hojas de recolección de datos, equipo de cómputo disponible en el área de consulta externa y jefatura del servicio de Reumatología Pediátrica; todo está disponible en el CMN Siglo XXI, Hospital de Pediatría donde se desarrolló el estudio.

Recursos humanos. El Dr. Vicente Baca Ruiz (investigador principal) y la Dra. Rocío Arely Arratia Acosta (residente de segundo año de reumatología pediátrica) recopilaron información en el archivo médico y en hoja de recolección de datos, analizaron los resultados, y prepararon un trabajo de tesis. La metodología fue asesorada por el Dr. Miguel Ángel Villasís Keever.

Financiamiento. Este trabajo no requirió financiamiento para su realización.

RESULTADOS

Se revisaron las hojas de consulta externa obteniendo un total de 202 pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, de los cuales 37 fueron eliminados por no tener afección renal, 19 por no cumplir el tiempo mínimo de seguimiento, 21 por haber recibido tratamiento para la nefritis en otro centro de atención, 38 por contar con nefritis clase I, II o VI o bien por no haber sido tratados con pulsos de ciclofosfamida y metilprednisolona, y finalmente 21 pacientes más se excluyeron por la necesidad de cambio de tratamiento debido a complicaciones extra-renales, siendo las más comunes neurolupus, afección hematológica (trombocitopenia persistente) o hemorragia pulmonar.

En el presente estudio, que evaluó de forma retrospectiva el resultado renal en los pacientes de nuestro centro tratados inicialmente con alguno de los dos esquemas de combinación de ciclofosfamida y metilprednisolona que han sido utilizados en este hospital. Se incluyeron 66 pacientes para el presente estudio, los valores no reportados en la recolección de información se consideraron como datos faltantes (NA). Como se puede ver en la tabla 1, 19 pacientes fueron tratados con el esquema de pulsos en monodosis y 47 fueron tratados con el esquema de pulsos fraccionados, sin haber diferencias significativas en las características generales de los pacientes de ambos grupos. La mediana de edad al diagnóstico fue de 13 años, 51 (77 %) mujeres y 15 (23%) hombres.

Del total de pacientes del estudio, únicamente 51 contaban con biopsia renal. En cuanto a la clasificación histológica de la nefritis, la más común fue la clase IV en ambos grupos (87.6% en el grupo de monodosis, 82.8% en el grupo de pulsos fraccionados), seguido por clase V y finalmente clase III. Hubo positividad de algún tipo de anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, anti-cardiolipinas IgM o IgG, anti- β 2glicoproteínas) en 24% de los pacientes, correspondiendo al 5% de los pacientes en el grupo de monodosis y 32% de los pacientes en el grupo de pulsos fraccionados. (Tabla 1)

Se midió la respuesta renal al tratamiento de acuerdo a la definición de: completa, moderada o leve establecidos por el grupo CARRA que toma en cuenta la TFG, el índice proteinuria creatinuria y el sedimento urinario. La figura 1 describe la evolución general de los pacientes a lo largo del estudio. En la figura 2 se describe en estado renal de los pacientes que respondieron. Se observó que a los 6 meses de tratamiento se registró una respuesta renal leve en 47.4%, moderada en 47.4% y completa en 5.3% de los pacientes tratados con el esquema de pulsos en monodosis, mientras que en el grupo de pulsos fraccionados se registró una respuesta leve en 40.9%, moderada en 54.5% y completa en 4.5% de los pacientes. Hubo 3 pacientes con falla terapéutica (6.3%), 2 de los cuales desarrollaron enfermedad renal terminal con la necesidad de terapia de reemplazo renal.

A los 18 meses de tratamiento, en el grupo de monodosis se presentó una respuesta renal leve en 5.9%, moderada en 57.9% y completa en 36.8%, mientras que en el grupo de esquema fraccionado la respuesta fue leve en 39%, moderada en 41.2% y completa en 52.9%, con falla terapéutica en 5 pacientes que requirieron cambio de tratamiento. Así mismo, en este grupo se registró pérdida de seguimiento en una paciente y se suspendió el tratamiento por presencia de efectos adversos graves en 4 pacientes.

A los 30 meses se observó falla terapéutica en 2 pacientes del grupo con pulsos fraccionados y en un paciente del esquema de monodosis, los cuales presentaron recaída renal, además de pérdida del seguimiento en 2 pacientes del esquema en monodosis y un paciente del esquema fraccionado. Se registró la persistencia de los parámetros de respuesta leve en 3.2% de los pacientes en esquema de pulsos fraccionados, respuesta moderada en 37.5% del grupo en monodosis y 25.8% del esquema fraccionado; Finalmente se observó respuesta completa en 62.5% y 71% respectivamente. (Figuras 1 y 2).

En cuanto a la toxicidad asociada al tratamiento inmunosupresor con ciclofosfamida, la prevalencia de efectos adversos fue de 21% en esquema de monodosis y del 31% en esquema fraccionado, siendo la alopecia, la leucopenia y los procesos infecciosos por agentes oportunistas los más comunes en ambos grupos, llevando a discontinuar el tratamiento en cuatro pacientes, tres de ellos por infección severa (2 por proceso neumónico que ameritó intubación y uno por el desarrollo de VVZ zoster en cara con el riesgo de meningitis secundaria al mismo), y uno más por pancitopenia severa, todos ellos en el grupo de pulsos fraccionados. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos, lo que se traduce en una baja necesidad de suspensión del tratamiento por efectos adversos (<5% de la población total).

El efecto adverso más común de forma general fue la alopecia, presentando variaciones en la prevalencia de efectos adversos. Los procesos infecciosos fueron más frecuentes en el tercer y sexto pulso, la leucopenia y neutropenia se presentaron más a partir del cuarto mes en ambos grupos, mientras que los síntomas gastrointestinales se presentaron en <5% de los pacientes en ambos grupos. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en la frecuencia de eventos adversos. (Tabla 2).

En la dosis de esteroide vía oral, se observó una menor dosis de esteroide en el grupo de pulsos fraccionados en el tercer, cuarto y quinto mes, la cual es estadísticamente significativa ($p=0.037$, $p=0.025$ y $p=0.04$), sin embargo no hubo diferencia significativa en la dosis promedio inicial y final entre ambos grupos. (Tabla 3)

Hay una diferencia significativa entre los niveles de TFG inicial y proteinuria 24hrs final entre ambos tratamientos ($p=0.047$ y $p=0.039$) (Tabla 4).

A fin de sintetizar el pronóstico de los pacientes incluidos en el estudio, se elaboró la Tabla 5. Se observa un mayor porcentaje de remisión y menor porcentaje de

efectos adversos en el esquema de monodosis, sin que esto represente una diferencia estadísticamente significativa.

Finalmente, a fin de identificar si algún factor puede estar relacionado con la respuesta al tratamiento, a los 30 meses se compararon 3 variables descritas en la Tabla 6. La comparación fue entre quienes tuvieron respuesta moderada y completa, con quienes no la tuvieron a lo largo del periodo de seguimiento. Tampoco se observó una diferencia estadísticamente significativa en cuanto al tipo de tratamiento, a la clase de nefritis o la presencia de anticuerpos antifosfolipidos.

DISCUSIÓN

A pesar de los múltiples esfuerzos internacionales por encontrar la mejor opción de tratamiento para la nefritis lúpica a través de los años, no se ha logrado encontrar el tratamiento óptimo en términos de eficacia y toxicidad. A pesar de los múltiples tratamientos utilizados el porcentaje general de pacientes que desarrollan enfermedad renal crónica no ha tenido modificaciones significativas. En base a diferentes estudios, incluidos un metaanálisis que relaciona de forma estrecha la disminución del daño renal con un mayor uso de la ciclofosfamida, así como el posterior decremento de la supervivencia renal a largo plazo con el cese del uso de la misma tras el inicio de la administración del MMF, ^{10-14,17} en nuestro centro se sigue utilizando los bolos de ciclofosfamida y metilprednisolona como tratamiento de elección para los casos de nefritis lúpica, con 2 esquemas principales. Con esta terapéutica, se utilizan la misma dosis de ambos medicamentos en cada pulso cambiando únicamente la forma de administración de los mismos, por lo que nuestra hipótesis fue que la respuesta al tratamiento en cuanto a la función renal sería la misma en ambos brazos de tratamiento, con una menor presencia de efectos adversos en el grupo de pulsos fraccionados. Tras el análisis de los datos recolectados se pudo observar que de forma general la respuesta es adecuada a ambos tratamientos en la mayoría de los pacientes, en la cual la función renal se conserva o se mejora en el 71% de los pacientes a 2 años y medio de iniciado el tratamiento. Este hallazgo es similar con lo reportado en pacientes europeos y norteamericanos, ^{33,34} con una mejor respuesta que en pacientes afroamericanos en los que se informó una tasa de supervivencia renal del 57% a pesar del tratamiento con pulsos intravenosos de ciclofosfamida. ³⁵

Si bien, ambos tratamientos parecen similares, es necesario comentar que aparentemente hay una mejor respuesta en el grupo de monodosis, ya que se observó menor tasa de efectos adversos, sin ser necesaria la suspensión del tratamiento por esta causa en ninguno de los pacientes de este grupo, hecho que si se presentó en 4 pacientes del grupo de pulsos fraccionados, con suspensión

del tratamiento en 3 pacientes por proceso infeccioso severo. De igual forma se reportó falla al tratamiento en 10 pacientes en este último grupo, 8 de los cuales ameritaron cambio de terapia inmunosupresora, con el desarrollo de enfermedad renal crónica en los 2 pacientes restantes. Ninguno de estos datos fue estadísticamente significativo, sin embargo, podemos observar que aunque en el esquema de monodosis un mayor número de pacientes hubo algún grado de respuesta, en el grupo fraccionado la mayoría de los que respondieron al tratamiento, tuvieron una respuesta completa. Cabe resaltar que la comparación directa entre pacientes en ambos grupos se encuentra en cierta forma afectada por las diferencias en la gravedad de la enfermedad renal al ingreso con >500 mg más en el promedio del grupo fraccionado, la diferencia entre el número de pulsos empleados, el uso de inmunosupresión de mantenimiento y la inclusión de diferentes clases histológicas de nefritis lúpica para el análisis.

Es bien sabido que los glucocorticoides ejercen fuertes efectos antiinflamatorios e inmunosupresores a través de mecanismos genómicos y no genómicos. La mayoría de los efectos tóxicos están relacionados con la vía genómica.³⁷ Para obtener efectos antiinflamatorios e inmunosupresores rápidos, es necesario activar el método no genómico, que está restringido a dosis muy altas de glucocorticoides o terapia de pulsos.³⁸ Los pulsos de metilprednisolona también pueden ayudar a reducir rápidamente la dosis de prednisona oral,³⁹ lo cual ocurre en nuestra serie de forma estadísticamente significativa en el grupo fraccionado al tercer, cuarto y quinto mes. Dicha reducción resulta obviamente en una disminución dramática de los efectos secundarios ampliamente conocidos asociados al uso de esteroide.

La principal limitación de este estudio es el diseño retrospectivo del mismo y por tanto, la falta de aleatorización de los pacientes para cada grupo de tratamiento. Así mismo, un número teórico de factores de confusión podrían estar sesgando los resultados y como ya mencionamos previamente, el número de pacientes incluidos fue relativamente bajo, con una gran desproporción entre el número de pacientes en cada grupo de tratamiento. Sin embargo, debemos resaltar que las variables

utilizadas para el resultado renal fueron simples, ampliamente utilizadas y bien validadas, mientras que aunque es una población pequeña que puede no reflejar el pronóstico de los pacientes con lupus en general, al haberse excluido los pacientes con manifestaciones extra-anales, esto incrementa la posibilidad de que sea un buen reflejo de los pacientes cuya principal complicación es la nefritis. Por el hecho de ser un estudio observacional, los resultados obtenidos pueden no ser apropiados; en caso que se desee comprobar las ventajas del tratamiento como monodosis, se requiere necesariamente de un estudio experimental y aleatorizado.

CONCLUSIONES

1. En general, el pronóstico de la función renal en ambos tratamientos es bueno, mostrando una efectividad adecuada que se correlaciona con la reportada en la literatura mundial.
2. Los resultados de estudio sugieren una mejor respuesta renal en el grupo de monodosis, así como una menor cantidad de efectos adversos en este grupo de tratamiento, sin embargo, dado los problemas del diseño del presente estudio, no se puede aseverar que ésta sea la mejor opción de tratamiento.
3. Se requiere la realización de un estudio prospectivo que permita una adecuada aleatorización, así como una mayor cantidad de pacientes, para ver la reproductibilidad de dicho hallazgo.

BIBLIOGRAFIA.

1. Mok, C. C. Towards new avenues in the management of lupus glomerulonephritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12:221–34.
2. Mok, C. C. et al. Long-term outcome of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with cyclophosphamide. *Am J Med.* 2006;119, 355.e25–333.e33.
3. Hui, M. et al. Lupus nephritis: a 15-year multi-centre experience in the UK. *Lupus.* 2013;22, 328–332.
4. Tanaka, H. et al. Treatment of pediatric-onset lupus nephritis: a proposal of optimal therapy. *Clin Exp Nephrol.* 2017;21:755–763.
5. Bertsias, G. et al. 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. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1771–1782.
6. Hahn, B.H. et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res.* 2012; 64, 797–808.
7. Misra, R. et al. Biomarkers in lupus nephritis. *Int J Rheum Dis.* 2015; 18: 219–232.
8. Weening, J. J. et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(2):241-250
9. Wilhelmus, S. et al. Lupus nephritis management guidelines compared. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(6):904-13.

10. Appel, G. B. et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20, 1103–1112.
11. Houssiau, F. A. et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low- dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis.* 2010;69, 61–64.
12. Chen, W. et al. Short-term outcomes of induction therapy with tacrolimus versus cyclophosphamide for active lupus nephritis: a multicenter randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis.* 2011;57, 235–244.
13. Arends, S. et al. Long-term follow-up of a randomised controlled trial of azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in patients with proliferative lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71, 966–973.
14. Tektonidou, M. G. et al. Risk of end-stage renal disease in patients with lupus nephritis, 1971–2015: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:1432–41.
15. Hochberg, M. C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725.
16. Mina, R. et al. Pediatric lupus--are there differences in presentation, genetics, response to therapy, and damage accrual compared with adult lupus? *Rheum Dis Clin North Am.* 2010; 36(1):53–80. vii-viii.
17. Marks, S. D. et al. Clinicopathological correlations of paediatric lupus nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22(1):77–83.

18. Mina, R. et al. Consensus treatment plans for induction therapy of newly-diagnosed proliferative lupus nephritis in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64(3): 375–383.
19. Reich, H. N., et al. Persistent proteinuria and dyslipidemia increase the risk of progressive chronic kidney disease in lupus erythematosus. *Kidney Int*. 2011;79:914–20.
20. Houssiau, F. A. et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term followup of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3934–40.
21. Faurschou, M. et al. Long-term mortality and renal outcome in a cohort of 100 patients with lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:873–80.
22. Mok, C. C. et al. Minimal mesangial lupus nephritis: a systematic review. *Scand J Rheumatol*. 2010;39:181–9.
23. Van Vollenhoven, R. F. et al. Treat to target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014;73: 958–967.
24. Groot, N. et al. European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1965–1973.
25. Irastorza, G. R. et al. Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. Documento de consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y

de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.). *Nefrologia*. 2012;32(Suppl.1)1-35

26. Bertsias, G. et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:195–205.
27. Austin, H. A. et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med*. 1986; 314(10):614-9.
28. Lehman, T. J. et al. Intermittent intravenous cyclophosphamide arrests progression of the renal chronicity index in childhood systemic lupus erythematosus. *J Pediatr*. 2000;136:243–7.
29. Vachvanichsanong, P. et al. Intravenous cyclophosphamide combined with steroids in pediatric onset severe lupus nephritis. *Int Urol Nephrol*. 2013;45:1301–8.
30. Tanaka, H. et al. Mizoribine treatment of young patients with severe lupus nephritis: a clinicopathologic study by the Tohoku Pediatric Study Group. *Nephron Clin Pract*. 2008;110:c73–9.
31. Gourley, M. F. et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, Alone or in combination, in Patients with Lupus Nephritis. A Randomized, Controlled Trial. *Ann Intern Med*. 1996;125:549-557
32. Miranda-Hernández D. et al. Prognostic factors for treatment response in patients with lupus nephritis. *Reumatol Clin*. 2014;10(3):164–169
33. Moroni G et al. Clinical and prognostic value of serial renal biopsies in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis*. 1999;34: 530-539.
34. Mosca M, et al. Renal flares in 91 SLE patients with diffuse proliferative

- glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2002;61: 1502-1509.
35. Dooley MA, et al. Cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: poor renal survival in black Americans. Glomerular Disease Collaborative Network. *Kidney Int.* 1997;51:1188-1195.
 36. Illei GG, et al. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy: long-term follow-up of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies. *Arthritis Rheum.* 2002;46:995-1002.
 37. Stahn C, et al. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008;4:525–33.
 38. Buttgereit F, et al. Rapid glucocorticoid effects on immune cells. *Steroids.* 2002;67:529–34.
 39. Ruiz-Irastorza G, et al. First month prednisone dose predicts prednisone burden during the following 11 months: an observational study from the RELES cohort. *Lupus Sci Med.* 2016; 3:e000153.

ANEXO 1

Clasificación de la nefritis lúpica de la Sociedad Internacional de Nefrología / Sociedad de Patología Renal (ISN / RPS) del 2003.

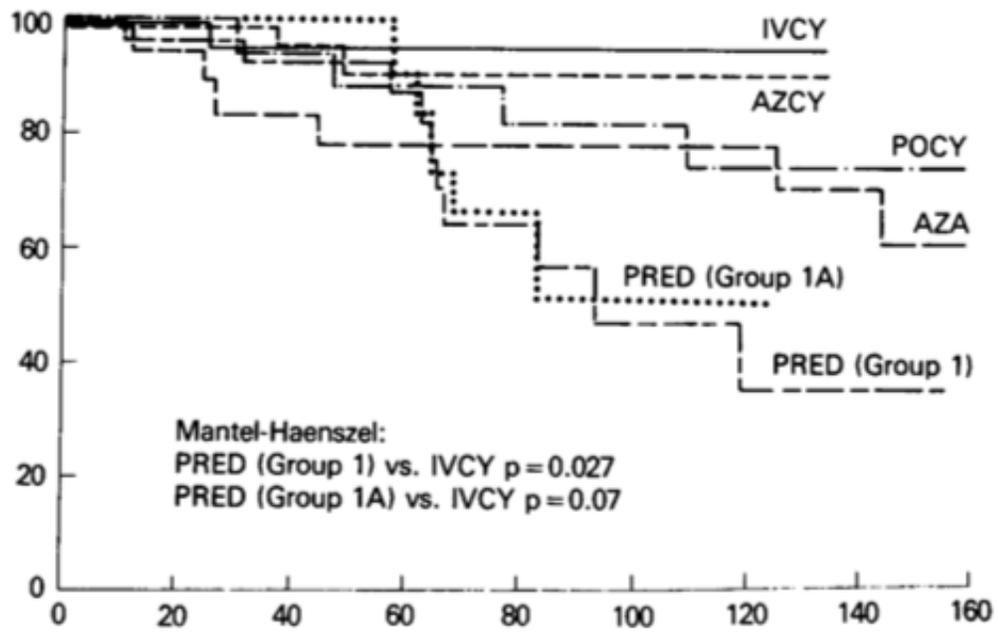
Clase I	Nefritis lúpica mesangial mínima. Glomérulos normales por microscopía óptica, pero depósitos inmunes mesangiales por inmunofluorescencia.
Clase II	Nefritis lúpica proliferativa mesangial. Hipercelularidad puramente mesangial de cualquier grado o expansión de la matriz mesangial por microscopía óptica, con depósitos inmunes mesangiales. Puede haber algunos depósitos subepiteliales o subendoteliales aislados visibles por inmunofluorescencia o microscopía electrónica, pero no por microscopía óptica.
Clase III	Nefritis lúpica focal^a Glomerulonefritis focal o extracapilar focal, segmentaria o global activa o inactiva que afecta a <50% de todos los glomérulos, generalmente con depósitos inmunitarios subendoteliales focales, con o sin alteraciones mesangiales.
Clase III (A)	Lesiones activas: nefritis lúpica proliferativa focal.
Clase III (A/C)	Lesiones activas y crónicas: nefritis lúpica proliferativa y esclerosante focal.
Clase III (C)	Lesiones inactivas crónicas con cicatrices glomerulares: nefritis lúpica esclerosante focal.
Clase IV	Nefritis lúpica difusa^b Glomerulonefritis endocapilar, difusa, segmentaria o global, activa o inactiva, que involucra >50% de todos los glomérulos, generalmente con depósitos inmunes subendoteliales difusos, con o sin alteraciones mesangiales. Esta clase se divide en nefritis lúpica difusa segmentaria (IV-S) cuando >50% de los glomérulos afectados tienen lesiones segmentarias y nefritis lúpica global difusa (IV-G) cuando >50% de los glomérulos afectados tienen lesiones globales. Segmentaria se define como una lesión glomerular que implica menos de la mitad del penacho glomerular. Esta clase incluye casos con depósitos difusos de asa de alambre pero con poca o ninguna proliferación glomerular. Lesiones activas: nefritis lúpica proliferativa segmentaria difusa.
Clase IV-S (A)	Lesiones activas: nefritis lúpica proliferativa global difusa.
Clase IV-G (A)	Lesiones activas y crónicas: proliferación segmentaria difusa y nefritis lúpica esclerosante.
Clase IV-S (A/C)	Lesiones activas y crónicas: nefritis lúpica proliferativa y esclerosante global difusa.
Clase IV-S (C)	Lesiones inactivas crónicas con cicatrices: nefritis lúpica esclerosante segmentaria difusa.
Clase IV-G (C)	Lesiones inactivas crónicas con cicatrices: nefritis lúpica esclerosante global difusa.
Clase V	Nefritis lúpica membranosa. Depósitos inmunes subepiteliales globales o segmentarios o sus secuelas morfológicas mediante microscopía óptica y mediante inmunofluorescencia o microscopía electrónica, con o sin alteraciones mesangiales La nefritis lúpica de clase V puede ocurrir en combinación con clase III o IV, en cuyo caso ambos serán diagnosticados. La nefritis lúpica clase V muestra esclerosis avanzada.
Clase VI	Nefritis lúpica esclerosis avanzada. >90% de glomérulos globalmente esclerosados sin actividad residual.

^aIndica la proporción de glomérulos con lesiones activas y escleróticas.

^bIndica la proporción de glomérulos con necrosis fibrinoide y/o semilunas celulares.

ANEXO 2

PROBABILIDAD DE NO DESARROLLAR FALLA RENAL. (%)



SEGUIMIENTO (MESES)

ANEXO 3. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

Nombre: _____ **NSS:** _____

Edad _____ **Sexo:** _____

Fecha: _____ **Peso:** _____ **Sup.Corp (SC):** _____

Biopsia:

Si		No	
Clase			
Índice de Actividad		Índice de cronicidad	
Tiempo entre el inicio de síntomas y la biopsia			

Anticuerpos Antifosfolípidos:

Fecha							
Anticoagulante lúpico							
Anti.Cardiolípidinas IgG y/o IgM							
Anti-B2 glicoproteínas IgG y/o IgM							
Ninguno							

Función renal:

Fecha							
Proteinuria 24 hrs							
I P/C							
TFG							
Albumina sérica							

Tratamiento:

Esquema de tratamiento.		Respuesta al tratamiento en la función renal.	
No. De pulsos mensuales		No. De pulsos bimensuales	
Tiempo de remisión			
Recaída.		Tiempo al momento de la recaída.	

Efectos adversos:

Fecha							
Leucopenia							
Neutropenia							
Infección							
Sitio de							

infección							
Nausea y/o vómito							
Alopecia							

Dosis de prednisona oral:

Fecha							
Dosis							

Otros datos:

Fecha						
ANA						
Anti-DNA						
Anti-Ro						
Anti-La						
Anti-Sm						
Anti-RNP						
C3						
C4						

ANEXO 4. TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Características generales de los pacientes en ambos grupos de tratamiento.

Variable	n = 66	Pulsos en monodosis n=19	Pulsos fraccionados n=47	p
	n(%)	n(%)	n(%)	
Edad al diagnóstico (años)	13 (4 - 15)	14 (8 - 15)	12 (4 - 15)	0.04
Genero				
Masculino	15 (23)	5 (26)	10 (21)	0.748
Femenino	51 (77)	14 (74)	37 (79)	
Clase de nefritis lúpica				
Clase III	3 (4.5)	1 (5.3)	2 (4.2)	1
Clase IV	43 (65.2)	14 (73.6)	29 (61.8)	
Clase V	5 (7.5)	1 (5.3)	4 (8.5)	
Sin biopsia	15 (22.8)	3(15.8)	12(25.5)	
Anticuerpos anti-fosfolípidos				
Presente.	16 (24)	1 (5)	15 (32)	0.026
Ausente	50 (76)	18 (95)	32 (68)	

Se utilizó U de Mann Whitney para las variables cuantitativas, y para las variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrada o la prueba exacta de Fisher. Se consideró como significativo un valor de $p < 0.05$.

Tabla 2. Efectos adversos.

Efecto adverso	n = 66	Pulsos en monodosis n=19 (29%)	Pulsos fraccionados n=47 (71%)	p
	n(%)	n(%)	n(%)	
1 mes				
Leucopenia	1 (2)	0	1 (2)	1
Neutropenia	1 (2)	1 (2)	0	0.287
Infección	0	0	0	1
Síntomas gastrointestinales	2 (3)	1 (5)	1 (2)	0.496
Alopecia	1 (2)	1 (5)	0	0.287
2 meses				
Leucopenia	3 (3)	1(5)	2 (4)	1
Neutropenia	1 (2)	0	1 (2)	1
Infección	2 (3)	0	2 (4)	0.663
Síntomas gastrointestinales	3 (5)	1 (5)	1 (2)	1
Alopecia	2 (3)	1 (5)	1 (2)	0.496
3 meses				
Leucopenia	2 (3)	0	2 (4)	1
Neutropenia	0	0	0	0
Infección	6 (9)	2 (10.5)	4 (9)	1
Síntomas gastrointestinales	4 (6)	1 (5)	3 (6)	0.175
Alopecia	7 (11)	2 (11)	5 (11)	1
4 meses				
Leucopenia	3 (5)	0	3 (6)	0.551
Neutropenia	6 (9)	3 (16)	3 (6)	1
Infección	4 (6)	1 (5)	3 (6)	1
Síntomas gastrointestinales	3 (5)	1 (5)	2 (4)	1
Alopecia	8 (12)	3 (16)	5 (11)	0.680
5 meses				
Leucopenia	4 (6)	0	4 (9)	0.312
Neutropenia	1 (1.5)	0	1 (2)	1
Infección	1 (1.5)	0	1 (2)	1
Síntomas gastrointestinales	2 (3)	1 (5)	1 (2)	0.502
Alopecia	9 (14)	3 (16)	6 (9)	0.713
6 meses				
Leucopenia	6 (9)	1(5)	5 (11)	0.660
Neutropenia	2 (3)	0	2 (4)	1
Infección	8 (12)	1 (5)	7 (15)	0.318
Síntomas gastrointestinales	2 (3)	1 (5)	1 (2)	0.508
Alopecia	7 (11)	3 (16)	4 (9)	0.414

Se utilizó U de Mann Whitney para las variables cuantitativas, y para las variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrada o la prueba exacta de Fisher.

Se consideró como significativo un valor de $p < 0.05$.

Tabla 3. Comparación de dosis de esteroide oral.

Variable	n = 66 Promedio (min – max)	Pulsos monodosis n=19 (29%)	en Pulsos fraccionados n=47 (71%)	p
PDN primer mes	41.97 ± 12.46 (15 - 70)	44.47 ± 12.89 (25 – 70)	40.96 ± 12.27 (15 – 60)	0.317
PDN segundo mes	37.58 ± 11.37 (10 - 70)	41.32 ± 12.00 (25 – 70)	36.06 ± 10.88 (10 – 60)	0.108
PDN tercer mes	29.92 ± 10.51 (7.5 - 60)	34.47 ± 11.16 (20 – 60)	28.09 ± 9.76 (7.5 – 55)	0.037
PDN cuarto mes	23.33 ± 8.88 (7.5 - 50)	27.11 ± 8.21 (15- 50)	21.81 ± 8.76 (7.5 – 45)	0.025
PDN quinto mes	17.35 ± 8.01 (5 - 45)	20.53 ± 7.66 (10 – 45)	16.06 ± 7.86 (5 – 40)	0.040
PDN sexto mes	12.92 ± 6.71 (5 - 30)	13.68 ± 5.22 (7.5 – 25)	12.61 ± 7.25 (5 – 30)	0.503
PDN 18 meses	5.84 ± 6.9 (0 - 45)	5.26 ± 6.91 (0 – 20)	6.08 ± 6.96 (0 – 45)	0.665
PDN 30 meses	4.79 ± 7.27 (0 - 30)	3.19 ± 6.11 (0 – 25)	5.46 ± 7.68 (0 – 30)	0.228

Se utilizó la prueba de Chi cuadrada o la prueba exacta de Fisher en el caso de variables cualitativas. Para variables cuantitativas se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes o la prueba U de Mann Whitney.

Se reportó mediana y valor máximo y mínimo, como medidas de tendencia central y de dispersión.

Se consideró como significativo un valor de $p < 0.05$.

Tabla 4. Comparación de TFG, creatinina y proteinuria de 24 horas entre ambos grupos de tratamiento.

	n = 66	Pulsos en	Pulsos	p
	Promedio	monodosis	fraccionados	
	(min – max)	n=19 (29%)	n=47 (71%)	
Creatinina inicial	1.14 ± 1.21 (0.25 – 9.60)	1.11 ± 0.82 (0.30 – 3.60)	1.15 ± 1.35 (0.25 – 9.60)	0.891
Creatinina final	0.91 ± 1.83 (0.3 – 15)	1.5 ± 3.48 (0.4 – 15)	0.70 ± 0.41 (0.30 – 2.14)	0.361
TGF inicial	93.34 ± 45.64 (10 -189)	75.21 ± 46.05 (13.5 – 182.2)	100.7 ± 43.85 (10 – 189)	0.047
TGF final	110.57 ± 30.50 (34.59 – 179.30)	110.9 ± 26.14 (86.7 – 179.3)	110.4 ± 32.23 (34.59 – 173)	0.952
Proteinuria hrs inicial	24 3359.2 ± 3271.94 (237.1 – 14530)	2988 ± 2195.13 (237.1– 7600)	3509 ± 3627.95 (332 – 14530)	0.478
Proteinuria hrs final	24 369.8 ± 569.94 (29.9 – 3860)	206.9 ± 187.10 (46.4 – 765)	430 ± 649.23 (29.9 – 3860)	0.039

Se utilizó la prueba de Chi cuadrada o la prueba exacta de Fisher en el caso de variables cualitativas. Para variables cuantitativas se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes o la prueba U de Mann Whitney. Se consideró como significativo un valor de $p < 0.05$.

Tabla 5. Resultado final

Resultado	Pulsos en monodosis n=19	Pulsos fraccionados n=47	p
	n(%)	n(%)	0.098
Remisión	16 (84.2)	31 (66)	
Falla terapéutica	1 (5.3)	10 (21.2)	
Suspensión por efecto adverso	0	4 (8.5)	
Pérdidas	2 (10.5)	2 (4.3)	

La p es únicamente remisión vs falla terapéutica.

Tabla 6. Factores asociados a la respuesta.

Factor	Respuesta		p
	Positiva n(%)	Negativa n(%)	
Clase de nefritis	n=35	n=10	
Clase III	3 (8.6)	0	0.63
Clase IV	29 (82.9)	9 (90)	
Clase V	3 (8.6)	1(10)	
Tipo de tratamiento	n=47	n=11	
Monodosis	16 (34)	1 (9.1)	0.09
Fraccionados	31 (66)	10 (90.9)	
Anticuerpos anti-fosfolípidos	n=47	n=11	
Presente	10 (21.3)	4 (63.6)	0.24
Ausente	37 (78.7)	7 (63.6)	

Figura 1. Diagrama de flujo general.

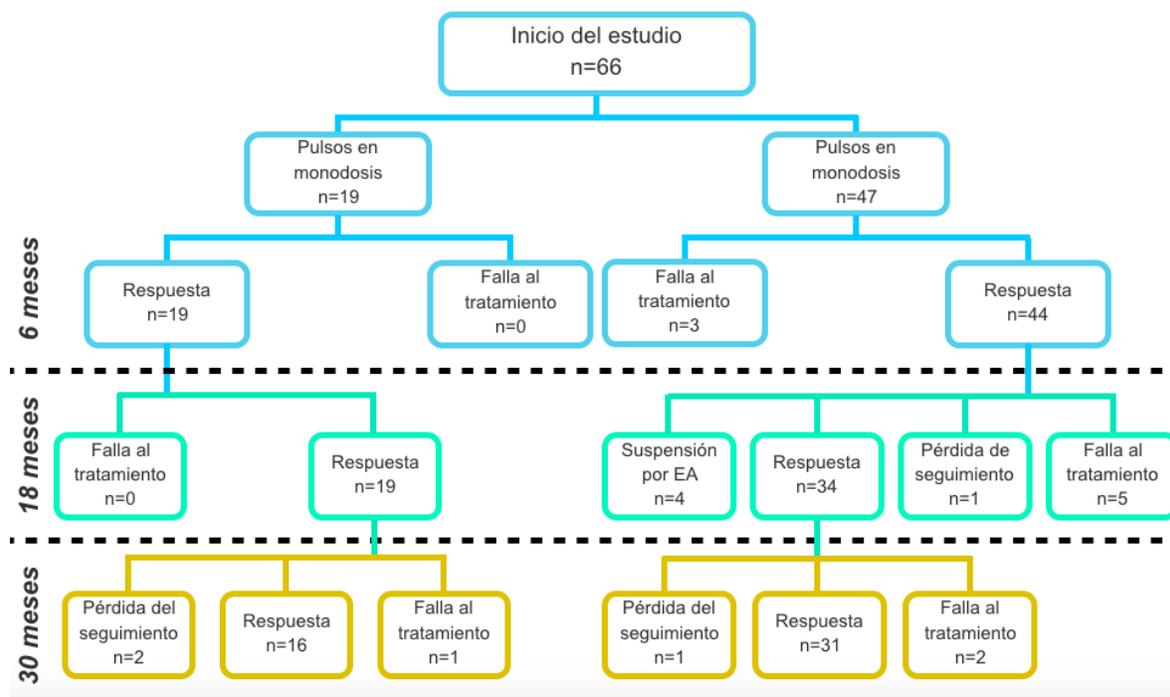


Figura 2. Tipo de respuesta al tratamiento en ambos grupos

