



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

TÍTULO

**“RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN A LA REMISION EN PACIENTES
HISPANOS CON NEFROPATIA LUPICA PROLIFERATIVA TRATADOS CON ACIDO
MICOFENOLATO VERSUS CICLOFOSFAMIDA”**

TESIS DE POSGRADO

PRESENTA

DR. RAMÓN DARÍO CORNELIO ZAMUDIO

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

ASESORES

DR. MIGUEL GUILLERMO FLORES PADILLA

DR. JOSE RAMIRO HERNANDEZ VASQUEZ

DRA. MAURA ESTELA NOYOLA GARCÍA

Ciudad de México 18 julio 2018



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.

"RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE INDUCCION A LA REMISION EN PACIENTES HISPANOS CON NEFROPATIA LUPICA PROLIFERATIVA TRATADOS CON ACIDO MICOFENOLATO VERSUS CICLOFOSFAMIDA"

DRA. DIANA GRACIELA MENEZ DIAZ
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI, IMSS



DR. JUAN CARLOS ANDA GARAY
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI, IMSS



DR. MIGUEL GUILLERMO FLORES PADILLA
ASESOR CLINICO
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI, IMSS

DICTAMEN DE AUTORIZACIÓN



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



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 CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA Miércoles, 06 de junio de 2018.

M.C. MIGUEL GUILLERMO FLORES PADILLA
P R E S E N T E

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

"RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN A LA REMISION EN PACIENTES HISPANOS CON NEFROPATIA LUPICA PROLIFERATIVA TRATADOS CON ACIDO MICOFENOLATO VERSUS CICLOFOSFAMIDA"

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-2018-3601-066

ATENTAMENTE

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

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis maestros , que con su ejemplo, dia a dia me han enseñado que la dedicacion, humildad y el procurar siempre el bien del paciente, son los pilares fundamentales en nuestra practica diaria como medico internista.

DEDICATORIAS.

A mis padres LeticiaZamudio Solis , Ramòn MiguelCcornelio Garcia y Hermana Leticia Del Rocìo Cornelio Zamudio por todo su apoyo y amor incondicional. En cada paso que doy.

ALUMNO

Ramòn Darío Cornelio Zamudio

R4 de Medicina Interna

Matricula IMSS: 98388303

Matrícula UNAM: 515216147

Correo electrónico: ramondario123@gmail.com Teléfono: 9932347705

Residente de Medicina Interna de UMAE Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dr. Miguel Guillermo Flores Padilla

Médico Internista Maestría en ciencias de la Salud

Adscrito al servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”

Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correo electrónico: gmf368@gmail.com

INVESTIGADOR ASOCIADO

Dra. Maura Estela Noyola García.

Médico Internista. Maestra en Ciencias-

Adscrito al servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social

Correo electrónico: mnoyola.g@gmail.com

Dr. Jose Ramiro Hernandez Vasquez

Reumatólogo Adscrito al servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

ÍNDICE

Resumen	7
Marco teórico	8
Pregunta de investigación	21
Planteamiento del problema	21
Justificación	21
Objetivos	22
Material y métodos	23
Criterios de selección	24
Variables de interés	27
Análisis estadístico	37
Recursos para el estudio	37
Descripción del estudio	38
Resultados	39
Discusión	44
Conclusión	46
Bibliografía	47
Anexos	48

RESUMEN

Introducción: Lupus eritematoso sistémico es un padecimiento autoinmune complejo y de afección sistémica, con una incidencia de 2.25 a 5.6. Casos por 100,000 habitantes, de predominio en mujeres, que conlleva a una morbilidad y mortalidad significativa en la población afectada.

La nefritis lúpica es una manifestación común y severa que puede llegar a afectar hasta el 40 % de los pacientes con LES durante el curso de su enfermedad.

El tratamiento de la inducción para remisión completa renal, requiere de uso de inmunosupresores en donde el uso de Ciclofosfamida (CYC) y Micofenolato de mofetilo (MMF) han mostrado misma eficacia en la población en general, sin embargo esta puede variar de acuerdo a raza y grupos étnicos.

Como en la población hispana en donde el MMF ha demostrado mayor eficacia en estudios previos.

Por lo cual es el objetivo de este estudio es comparar la respuesta del MMF versus CYC, en la inducción a la remisión renal completa, en pacientes con nefritis lúpica proliferativa clase III y IV en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Material y métodos: Se realizó un estudio cohorte, longitudinal, retrospectivo y descriptivo en donde serán incluidos pacientes mayores de 18 años, que cumplen criterios de clasificación de SLICC 2012, y de Nefropatía lúpica determinada por Biopsia renal, clase III y IV de acuerdo a la clasificación del ISN/RPS 2003. Se determinaron variables clínicas bioquímicas e histopatológicas de manera inicial y posterior al tratamiento tras un periodo de 6 meses a fin de determinar la respuesta parcial o completa al tratamiento e identificar aquellos factores iniciales que pudieran predecir la respuesta al tratamiento.

MARCO TEORICO

ANTECEDENTES

Lupus eritematoso sistémico

Es una enfermedad multisistémica, autoinmune, compleja, capaz de afectar cualquier órgano o sistema que conlleva una morbilidad y mortalidad significativa en la población afectada.

Con una incidencia de 2-2 a 5.6 casos por 100,000 personas año, y una prevalencia de 24 a 207 casos por 100, 000 personas. Predomina en mujeres, tiene mayor predominio en raza afroamericana, hispanos, asiáticos, y caucásicos. En 1997 se determinaron los criterios de clasificación del colegio americano de reumatología que orientan al diagnóstico si se encuentra presente 4 de 11 criterios con una sensibilidad de 86 % con especificidad del 93 % , teniendo como defecto que no toma en cuenta la nefritis lupica de manera aislada. En los nuevos criterios del SLICC 2012 , se aborda esta deficiencia , y se puede hacer un diagnóstico de Lupus si los pacientes cumplen con 4 o mas criterios con al menos un criterio clinico y uno de laboratorio, y en el caso de los pacientes con nefritis comprobada por biopsia con presencia de anticuerpos antinucleares, Anti DNS pueden clasificarse con Nefritis lupica. (1)

La afectación renal se va a presentar hasta en un 22-40 % de los pacientes con LES durante la evolución de su enfermedad. En las últimas décadas los avances en las terapias inmunosupresoras han logrado una importante mejoría en los pacientes con NL, sin embargo a pesar de estos la Enfermedad renal crónica asociada a NL se puede presentar a los 5 años en un 11 %, a los 10 años en un 17 % y a los 15 años en un 22 % siendo esta afección la que mayor relevancia lleva en la morbilidad y mortalidad.(2)

Nefritis Lúpica:

Es una glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos, que cursa con un daño inflamatorio a nivel renal que se acompaña por lesiones tubulointersticiales, vasculares, glomerulares.

Los cambios histológicos encontrados en la biopsia renal van desde una afectación mesangial leve a hasta formas proliferativas de glomerulonefritis con fibrosis terminal y proliferación endocapilar. Varias de estas lesiones pueden coexistir en una misma instancia. En consecuencia la forma de clasificarla de acuerdo a las anomalías histopatológicas es la descrita por la OMS y más recientemente por la sociedad Internacional de Nefrología y sociedad de Patología renal.(3)

En cuanto a la patogénesis, es crucial la participación de autoanticuerpos y la formación de inmunocomplejos que se depositaran a nivel glomerular, causando una activación del complemento, factores procoagulantes, receptor FC leucocitos, que condiciona la infiltración de leucocitos en los riñones, con liberación de enzimas proteolíticas y activación de citocinas asociadas a la proliferación celular y la formación de matriz. (3)

Factores descritos asociados a severidad en Nefropatía lúpica.

Durante los últimos 30 años se han descrito múltiples factores asociados a progresión a ERC en los pacientes con nefritis lúpica, estos podemos clasificarlos en factores modificables y no modificables.

Dentro de los no modificables podemos mencionar: raza, edad, sexo, género, clase IV en histopatología, e índice de cronicidad e índice de actividad en la biopsia renal.

factores modificables: inicio de un tratamiento de forma temprana, creatinina, hipertensión, anemia y rango de proteinuria que no se modifique con el tratamiento inicial.(4)

Grupo Étnico.

Actualmente se sabe que existen diferencias considerables, inter-étnico, en cuanto a la incidencia y pronóstico de la nefropatía lúpica. En EU existen diferencias desproporcionadas entre población Blanca y no blanca.

En cuanto a los grupos étnicos los afroamericanos y los hispanos tienen peor pronóstico con mayor progresión renal a pesar de un adecuado tratamiento con los esquemas actuales de ciclofosfamida o ácido micofenolato. Y por otro lado se ha demostrado en varios estudios, que la presentación de LES en la población europea tiene menor frecuencia de afección renal.

Si bien esto se ha asociado a la existencia de diferentes polimorfismos, en diversos estudios también se ha encontrado la relación entre el mal pronóstico de estos grupos étnicos derivados de un pobre estado socioeconómico reflejado por los ingresos familiares y la facilidad para el acceso a una asistencia médica. (5)

Efecto de la edad y sexo.

El inicio de LES en la mayoría de las poblaciones se presenta durante la 3ra y 4ta década de la vida, y un poco más tarde en población europea, aproximadamente se presenta en un 15 a 20 % de los pacientes antes de los 18 años y estos, tienden a cursar con una afección más severa y con mayor frecuencia de nefritis lúpica respecto a los pacientes que inician su padecimiento en la edad adulta, de igual forma los pacientes que debutan mayores de 50 años, tienden a tener un curso más indolente sin mayores afecciones orgánicas como la nefritis lúpica.

La presentación de la enfermedad en el sexo masculino se correlaciona con el desarrollo de nefropatía. Lúpica tipo III y IV, con mayor progresión y daño renal que en sus homólogos femeninos.(5)

Factores genéticos y e inmunológicos.

Existen diversos polimorfismos asociados, a la presentación de la enfermedad entre estos los receptores de superficie CD32 y CD16 son responsables por la unión de subclases de inmunoglobulinas y aclaramiento de los inmunocomplejos, y se han asociado con el desarrollo de nefropatía lúpica

la producción de autoanticuerpos es parte distintiva del LES y estos a su vez forman parte del desarrollo de la nefropatía lúpica, por lo que ciertos anticuerpos están ampliamente ligados a la nefritis lúpica.(5)

Anti-ds DNA se asocia con la formación de inmunocomplejos y su depósito en los glomerulos renales, con la activación del complemento e inflamación, por lo que el título de estos se usa como marcador de la actividad renal y en recientes estudios se ha usado como predictor del desarrollo de glomerulonefritis proliferativa.(5)

Los anticuerpos anti C1q se pueden encontrar presentes en un 30 a 45 % de los pacientes con LES y están fuertemente relacionados con la afección renal, se ha propuesto que pueden actuar sistemáticamente regulando positivamente la activación del complemento por la vía clásica e interfiriendo con la remoción de cuerpos apoptóticos, o localmente potenciando el daño iniciado por el depósito de complejos inmunes. Sin embargo actualmente el valor de anti c1q como marcador pronóstico en nefritis lúpica aun requiere mayor evidencia.

La presencia de anticuerpo antifosfolípidos, asociado fuertemente con tromboembolismo y pérdidas fetales en LES, actualmente se ha estudiado la relación de la presencia de este anticuerpo y el deterioro de la función renal en pacientes con NL, se ha postulado mecanismos que incluyen una vasculopatía y trombosis capilar glomerular y asociación con hipertensión arterial sistémica.(6)

Factores Histopatológicos

La relación entre la clase histopatológica de la nefritis lúpica, los índices de cronicidad, actividad histológicos y la evolución clínica están claramente reconocidos.

En los pacientes con nefritis mesangial o nefritis membranosa al momento del diagnóstico tiene un mejor pronóstico con una progresión del deterioro de la función renal lenta. Esto en contraste de la glomerulonefritis focal y difusa que se asocia con un curso más agresivo y un deterioro de la función renal más progresivo en la mayoría de los pacientes.

Los índices de actividad y cronicidad proporcionan información semicuantitativa respecto sobre la gravedad de la lesión aguda o crónica de los componentes glomerulares, tubulares e intersticiales de los riñones en la nefritis lúpica, y han mostrado relación en cuanto a la progresión de la nefritis lúpica y enfermedad renal crónica. Siendo la necrosis fibrinoide, atrofia tubular y las semilunas celulares las que tienen el mayor valor pronóstico. (5)

Manifestaciones Clínicas.

Lupus eritematoso sistémico, puede afectar virtualmente a cualquier órgano del cuerpo, y la evolución de la enfermedad se caracteriza por episodios de actividad y remisión. La afección renal se va a caracterizar por la presencia de proteinuria, sedimento activo y microhematuria, con eritrocitos dismórficos, además de datos clínicos evidentes como hipertensión, edema y deterioro de la función renal, y eventos tromboticos asociados. Además de las manifestaciones renales, se puede cursar de manera simultánea con otras manifestaciones sistémicas propias de LES, como alopecia, úlceras orales, nasales, artritis, fotosensibilidad y lesiones cutáneas. (3)

El diagnóstico anatomopatológico.

Es clave para establecer el pronóstico y planificar el tratamiento, por lo cual se deberá realizar biopsia renal en todos los pacientes con LES que presenten enfermedad glomerular con proteinuria confirmada mayor a 0,5 gramos en orina de 24 horas o un cociente proteinuria/ creatinina > 0.5 , o datos de sedimento activo como hematuria (> 5 eritrocitos por campo), leucocituria (> 5 leucos por

campo) , cilindruria o que presenten un deterioro inexplicado de la función renal. La biopsia renal aporta información imprescindible para clasificar la clase según ISN/ RPS .

CLASIFICACION ISN/ RPS

Clase I Nefritis lupica mesangial Minima: glomerulos normales con microscopia optica , pero minimos depositos mesangiales en inmunofluorescencia .

Clase II. Nefritis Lupica Proliferativa Mesangial: Hipercelulariad y expansion mesangial leve, en la microscopia optica, con depositos mesangiales en la inmunofluorescencia, puede haber depositos subepitelilaes o subendotelilales en inmunofluorescencia o en microscopia electronica.

Clase III. Nefritis Lupica Focal: lesiones < 50 % de los glomerulos con lesiones de tipo endocapilar o extracapilar con depositos subendoteliales, con o sin afectacion del mesangio, pueden existir lesiones activas o cronicas por lo que se subdividen en:

Clase III A: lesiones activas (nefritis lupica focal)

Clase III A/ C: lesiones activas y cronicas (nefritis lupica proliferativa focal y esclerosante)

Clase III C: lesiones cronicas inactivas con cicatrices (nefritis lupica esclerosante focal)

Clase IV Nefritis Lupica Difusa: lesiones en > 50 % de los glomerulos, con depositos difusos subendoteliales, con o sin alteraciones mesangiales. Pueden tener lesiones A o C, ademas de ser lesiones segmentarias (S > 50 % de los glomerulos afectados, tienen menos de la mitad del ovillo con lesiones) o globales (G > 50 de los glomerulos afectados tienen mas de la mitad del ovillo con lesiones)

Clase IV-S A: lesiones segmentarias activas

Clase IV-G A: lesiones globales activas

Clase IV- S A/C: lesiones segmentarias activas y cronicas

Clase IV- G A/C: lesiones globales activas y cronicas

Clase IV-S C: lesiones segmentarias cronicas

Clase IV- G C: lesiones globales cronicas.

Clase V Nefritis lupica Membranosa: engrosamiento de la membrana basal glomerular con depositos inmunes de forma global o segmentaria, se puede asociar con expansion mesangial.

Clase VI Nefritis lupica Esclerosada : Con afectacion de mas del 90 % de los glomerulos .(7)

Clasificacion de las lesiones Activas y Cronicas.

Lesiones Activas:

Glomerulares.

- 1.- hipercelularidad endocapilar
- 2.- Cariorrexis y necrosis fibrinoide
- 3.- semilunas celulares
4. Trombos Hialinos y asas de alambre
- 5.- Infiltracion leucocitaria glomerular o rotura de la membrana basal glomerular.

Tubulo-intersticiales

- 1.- Infiltracion de celulas mononucleares

Lesiones cronicas

Glomerulares

Esclerosis Glomerular (segmentaria o global)

Semilunas celulares

Tubulo-intersticiales

Fibrosis intersticial

Atrofia Tubular.

Criterios de Respuesta Parcial Y Completa.

la respuesta se deberá evaluar con datos bioquímicos, de acuerdo a los criterios de respuesta parcial o completa, y se basa en los niveles de creatinina, proteinuria y sedimento urinario, estos respecto a los basales.(7)

Respuesta Parcial

En pacientes con proteinuria basal $\geq 3,5$ g/24 h, descenso de proteinuria < 3 g/24 h.

En pacientes con proteinuria basal $< 3,5$ g/24 h, reducción de la proteinuria en $>50\%$ en comparación con la inicial.

En ambas situaciones estabilización ($\pm 25\%$) o mejoría de filtrado glomerular respecto a valores iniciales

Respuesta Completa

Nivel de creatinina sérica Normal si esta fue anormal al diagnóstico, o un nivel de creatinina sérica del 115 % del valor inicial si esta era normal al diagnóstico

Proteinuria menor a 0.5 Grs 24 horas

Sedimento inactivo

Eritrocitos < 5 por campos

Leucocitos < 5 por campo,

ausencia de cilindros hemáticos y albumina sérica > 3.5 gramos día.(7)

Tratamiento

En los pacientes con nefritis lúpica es esencial la clasificación histopatológica de acuerdo al ISN / RPS para guiar el tratamiento el cual dependerá del tipo histológico en la biopsia renal, actualmente se recomienda que las clases I y II no requieren tratamiento inmunosupresor, el tratamiento es encaminado al manejo

de las manifestaciones extra renales ,de estar presentes o en el caso de que a pesar una clase II presenten proteinurias mayor a 3 gramos se consiedera el tratamiento con corticoesteroides o inhibidores de la calcineurina.(3)

En el caso delos pacientes con nefritis lupica proliferativa (clases III y IV) el tratamiento, Consiste de una combinacion de corticoesteroides mas una terapia inmunosupresora. Se puede clasificar en una fase de inicial o de induccion y una fase de mantenimiento. Si bien el objetivo es lograr una remision renal completa , esto solo se logra en un 30 a 40 % de los pacientes a los 12 meses de tratamiento .(3)

En cuanto al tratamiento de induccion se utiliza una dosis alta de esteroide metilprednisolona de 500 a 1 000 mg por 3 dias y ademas un tratamiento inmunosupresor con ciclofosfamida o micofenolato.

La terapia de inducción deberá iniciarse con glucocorticoides, iniciando con metilprednisolona de 500-1000 mg iv diario durante 3 dias, seguido de una terapia de mantenimiento de prednisona de 0.5 a 1 mg /kg dia oral, esto más tratamiento inmunosupresor con micofenolato de mofetilo o ciclofosfamida. El esquema de Micofenolato de mofetilo con dosis de 2- 3 gramos al día con glucocorticoides, es la opción preferida en los pacientes hispanos y afroamericanos, o pacientes en edad fértil. En cuanto el esquema de ciclofosfamida con Glucocorticoides existen varios regímenes.

Ciclofosfamida dosis bajas 500 mg iv cada 2 semanas por 6 dosis seguido de la terapia de mantenimiento con azatioprina oral o con micofenolato de mofetilo oral, este regimen es preferido en población europea.

Esquemas con dosis altas de ciclofosfamida 500-1000 mg /m² superficie corporal por 6 meses, seguido de azatioprina (2 mg/kg/dia) o micofenolato oral (1-2 gramos dia)

La terapia inmunosupresora es parte fundamental del tratamiento y existen diferentes estudios en donde se ha comparado la efectividad de ciclofosfamida versus micofenolato(8)

Efectividad de la terapia Inmunosupresora

La efectividad de la ciclofosfamida, como tratamiento inmunosupresor para la inducción a la remisión, en NL proliferativa ha sido demostrado, en estudios pioneros como el de Boumpas DT y Austin HA que demostraron en un estudio aleatorizado de 65 pacientes con NL proliferativa severa, que un ciclo prolongado de ciclofosfamida es más efectivo que 6 meses de pulsos de metilprednisolona en la preservación de la función renal. Lo que quedaba en debate fueron los temas sobre la dosificación y la duración de la terapéutica con CYC, en particular por los posibles efectos adversos de CYC(9)

Actualmente se sabe que los ciclos de dosis bajas de CYC son tan efectivos como los ciclos con dosis altas, en pacientes con NL proliferativa. Esto basado en un estudio aleatorizado de 90 pacientes con NL clases proliferativas en donde fueron aleatorizados a recibir esquemas con dosis alta de CYC que consistía en pulsos mensuales y posterior 2 pulsos trimestrales. Versus dosis de ciclofosfamida IV de 500 mg cada 2 semanas por 6 dosis. Continuando con una terapia de mantenimiento con azatioprina. Se llevó un seguimiento posterior a 73 meses. Se observó que no hubo diferencias significativas en la probabilidad acumulada de desarrollo de enfermedad renal terminal o la duplicación de los niveles de creatinina. El porcentaje de desarrollo de ERC al final del seguimiento fue de 20 % en el esquema de dosis baja versus 23 % dosis altas.(10)

En el seguimiento aleatorizado prospectivo de estos pacientes (The Euro-Lupus Nephritis Trial) , se obtuvieron los datos de supervivencia y función renal, durante un periodo de 10 años, en los 90 pacientes a excepción de 6 que se perdieron durante el seguimiento. Se obtuvo que en el resultado primario: muerte, duplicación sostenida de la creatinina sérica y las tasas de enfermedad renal en

fase terminal, no hubo diferencia entre el grupo de dosis bajas versus el grupo de dosis alta de cyc.

Se concluyo que las dosis bajas de cyc Iv seguido de azatioprina como mantenimiento, logra buenos resultados clinicos a muy largo plazo. (11)

Las primeras evidencias, de la igualdad en cuanto eficacia del micofenolato de mofetilo para el tratamiento de induccion a la remision. Se observan en un estudio de la sociedad americana de nefrologia , donde el objetivo primario era demostrar la superioridad de la terapia de induccion a 24 semanas con MMF versus CYC en 370 pacientes con NL clase III, IV y V se usaron dos regimenos.

Micofenolato a dosis de 1-3 gramos al dia o ciclofosfamida de manera mensual (0.75 g/m^2 en la primera dosis, seguido de 5 infusiones de 0.5 a 1 g/m^2), todos los pacientes fueron tratados con prednisona, el objetivo primario fue la reduccion de la relacion creatinina/proteina urinaria menor a 3 o la estabilizacion o mejoria de la creatina serica en un 50%.

A las 24 semanas no hubo diferencias significativas entre los grupos de MMF vs CYC , 104 pacientes del grupo MMF (56.2%) de 185 respondieron a la induccion en comparacion con 98 pacientes de 185 (53%) del grupo de CYC . Si bien la tasa de respuesta fue igual en los dos grupos, no se logro el objetivo de demostrar la mayor de eficacia de MMF. (12)

El uso de micofenolato de mofetilo es tan efectivo como la ciclofosfamida en combinacion con corticoesteroides para lograr la remision en pacientes con nefritis lupica, con menores efectos adversos incluyendo falla ovarica prematura, leucopenia, infecciones severas y alopecia. Esto en una revision de cochrane con 50 estudios aleatorizados con 2846 participantes, de estos 45 estudios (2559 participantes) investigó terapia de induccion. Y seis estudios que involucraron a 514 participantes terapias de mantenimiento.

Comparando CYC IV, con MMF se encontro que este fue tan efectivo para lograr una estabilidad de la funcion renal en 5 estudios 523 participantes (RR 1.05, 95 % CI 0.94 a 1.18)

Remision completa de la proteinuria en 6 estudios con 686 participantes (RR. 1.16, 95 % CI 0.85 a 1.59) Sin diferencia en la mortalidad.

En cuanto a los efectos adversos se observó disminución del riesgo de amenorrea, en 2 estudios aleatorizados con 498 participantes (RR 0.15, 95 % CI 0.03-0.8) .

Disminución del riesgo de alopecia en 2 estudios aleatorizados con 522 participantes (RR 0.22 95 % CI 0.06-0.86). El principal efecto adverso observado con el uso de micofenolato fue diarrea en un análisis de 3 estudios aleatorizados con 569 adultos (RR. 2.5395% CI 1.54 – 4.16).(13)

Eficacia del micofenolato vs CYC para la inducción a la remisión en población de raza negra e hispana.

En un post análisis del “Aspreva Lupus Management Study” se analizó la eficacia y seguridad del MMF como tratamiento de inducción a NL proliferativa versus CYC, por raza, grupo étnico y región geográfica

La tasa de respuesta de MMF y CYC fueron similares para la población asiática y blancos (56 vs 54.2 %) pero difirieron en el grupo de pacientes de raza negra (40% vs 53%) e hispanos (38.8 % vs 60.9%). En conclusión la raza, etnia y región geográfica pueden afectar la respuesta al tratamiento, sobre todo la población hispana que presenta una mayor tasa de respuesta al micofenolato. (14)

El uso de Micofenolato para inducción a la remisión renal completa en pacientes con Nefritis lúpica proliferativa, es superior que la ciclofosfamida y Azatioprina, en la raza mestiza mexicana, esto se observó en un estudio cohorte retrospectivo, realizado en México en INNSZ, que incluyó a 319 pacientes con diagnóstico de NL clase III, IV o V. Se dividió a la población en 3 grupos de acuerdo a la terapia de inducción que se prescribió, Micofenolato, ciclofosfamida o azatioprina, este último se consideró como alternativa a la inducción a la remisión en pacientes mujeres embarazadas con NL no severa, que rehusaron recibir CYC o MMF. Para la terapia de mantenimiento, en el grupo de CYC 66 pacientes se mantuvieron con AZA y esteroides a dosis bajas y 24 con MMF y esteroides a dosis bajas. En el grupo de MMF 58 pacientes (92%) se mantuvieron con MMF y esteroides a dosis bajas y 5 pacientes con Azatioprina. El objetivo primario fue la tasa de respuesta completa renal.

Se observo que en el grupo de MMF fue superior a CYC, para respuesta completa renal con un (HR 2.0. 95 CI 1.23-3.66 , P=0.021) y que el grupo de AZA con un HR (2.12 95 % CI 1.23-3.66, P= 0.007)

Los paciente en el grupo MMF , tuvieron menor probabilidad de presentar exacerbaciones de actividad renal versus el grupo de CYC (HR. 0.47 ,95% CI 0.25-0.90, P= 0.024) y el grupo AZA (HR .036 95% CI 0.13-1,00 , P = 0.050).
((15)

Con lo anterior se puede concluir que el MMF VS CYC tiene una eficacia similar para la induccion a la remision en los pacientes con Nefritis lupica proliferativa , sin embargo hay diferencias en la respuesta al MMF entre las razas y grupos etnicos. Siendo de eleccion el MMF en la poblacion hispana, ya que presenta mayor porcentaje de respuesta y se asocia con menores efectos adversos.

Mantenimiento.

En cuanto a la terapia de mantenimiento se considera como primera opcion el tratamiento con acido micofenolico O azatioprina , ya que presenta mayor eficacia y menor efecto adverso a largo plazo en los pacientes con nefritis lupica proliferativa. Esto se vio reflejado en un estudio pequeño con 59 pacientes con NL (12 en clase III , 46 en clase IV y 1 clase VB) que recibieron terapia de induccion con ciclofosfamida con dosis de 0.5 a1 gr por metro cuadrado de superficie corporal ,durante 7 meses mas esteroide y posterior una terapia de mantenimiento en tres grupos aleatorizados con acido micofenolato , azatioprina o ciclofosfamida mensualcon un seguimiento de 1-3 años.

Se Compararon los regimen de mantenimiento con ciclofosfamida versus azatioprina versus micofenolato de mofetilo y se encontro un. 20 % vs 0 y. 5 % mortalidad , 15 % vs 5% Y 5 % desarrollo de Enfermedad renal cronica y 74% vs. 80 % y 95 % supervivencia a 72 meses sin enfermedad renal cronica. La

terapia de mantenimiento con CCY se asocia con mayor tasa de efectos adversos como infeccion severa. y amenorrea.(16)

JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

Nefropatia lupica es una complicación que se puede llegar a presentar hasta en un 20-40 % de los pacientes con lupus eritematoso sistémico durante el curso de su enfermedad , en la UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, se tiene experiencia con los diferentes esquemas de tratamiento, se plantea determinar si la tasa de respuesta con remision completa. Durante la induccion con MMF es mejor que la lograda con Ciclofosfamida. Esta informacion servira en un futuro para una mejor terapéutica, afin de disminuir la evolución a enfermedad renal crónica en estos pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La nefropatia lupica, se presenta hasta en un 20-40 % en el transcurso de la enfermedad de los pacientes con lupus eritematoso sistémico, y el grado de severidad de NL se relaciona con mayor mortalidad y morbilidad en estos pacientes , en las ultimas decadas se han establecidos factores asociados a un peor pronostico en pacientes con NL como son : edad de presentacion , raza, genero, sexo, creatinina y grado de proteinuria.

El tratamiento inmunosupresor es parte fundamental para disminuir morbilidad, mortalidad y desarrollo de enfermedad renal terminal a largo plazo. Se plantea definir si *¿ La respuesta al tratamiento de inducción a la remisión en pacientes hispanos con nefropatia lupica proliferativa es mejor con acido micofenolato versus*

ciclofosfamida? Ya que el tratamiento inicial puede impactar en el pronóstico a largo plazo de los pacientes.

OBJETIVOS PRIMARIOS

- ❖ Determinar la respuesta de inducción a la remisión en sujetos con nefropatía lúpica proliferativa tratados con micofenolato a los 3 y 6 meses de tratamiento.
- ❖ Determinar la respuesta de inducción a la remisión en sujetos con nefropatía lúpica proliferativa tratados con ciclofosfamida a los 3 y 6 meses de tratamiento.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Evaluar los efectos adversos asociados a los tratamientos inmunosupresores

- A. Leucopenia < 4.400 cel/ mm³ / Neutropenia < 1500 cel/ mm³
- B. Infección severa : requieran tratamiento hospitalario > 3 días con uso de antibióticos IV
- C. Cistitis hemorrágica asociado a CYC
- D. Diarrea persistente asociado a uso de MMF
- E. Náuseas y vómito asociado a uso de MMF

HIPOTESIS

Los pacientes hispanos con nefropatía lúpica proliferativa responden mejor al tratamiento con ácido micofenolato versus ciclofosfamida.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO. Observacional, longitudinal, comparativo y analítico.

Cohorte retrospectiva

UNIVERSO DE TRABAJO. Sujetos atendidos en el Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS con diagnóstico de Lupus Eritematoso sistémico.

POBLACIÓN BLANCO.

Sujetos atendidos en el Hospital de Especialidades CMN "Siglo XXI", con diagnóstico de Lupus Eritematoso sistémico y hallazgos histopatológico de Nefropatía Lúpica Clase III y IV.

MUESTRA:

Pacientes mayores de 18 años, cualquier género, con diagnóstico clínico por criterios de SLICC 2012 e histopatológico de Nefropatía lúpica clases III y IV, de acuerdo a los criterios de ISN/RPS 2003 que recibieron tratamiento de inducción con ácido micofenolato o ciclofosfamida en el periodo comprendido de enero del 2013 a enero del 2017, atendidos en el hospital de Especialidades CMN SXXI.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se realizará un muestreo no probabilístico de casos incidentes, tomando todos aquellos sujetos con nefropatía lúpica clase III y IV que fueron atendidos en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional siglo XXI, en el periodo comprendido entre enero 2013 a enero 2017.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico cosignado en el expediente de Lupus eritematoso sistémico mediante SLICC 2012 con nefropatía Lupica , con biopsia renal con hallazgos histopatológicos de clase III o IV ISN/RPS 2004
2. Pacientes mayores de 18 años
3. Pacientes Naive al tratamiento

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con Enfermedad Renal Crónica Previa con comorbilidades que puedan alterar la evolución de la ERC de manera independiente a la nefropatía lupica.
 - a. Diabetes mellitus
 - b. Neoplasia activa
 - c. Alteraciones estructurales tracto urinaria
 - d. Enfermedad renal estructural anatómica previa.

Criterios de eliminación

1. Pacientes con expediente físico incompleto
2. Pacientes que fallecieron por cualquier causa antes de recibir el tratamiento completo

VARIABLES DE ESTUDIO

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACION	UNIDAD DE MEDICION
Edad	Cuantitativa continua	Ordinal	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el registro del paciente .	Numérico/Años
Genero	Cualitativa Nominal	Nominal	Taxon que Agrupa a especies que comparten Ciertos caracteres	Gènero consignado en el expediente de cada paciente	Masculino/ Femenino
Tiempo De diagnostico Lupus Eritematoso sistemico	Cuantitativa Continua	Ordinal	Tiempo transcurrido entre la primera consulta y el diagnostico de LES	Tiempo transcurrido Entre la primera consulta y el diagnostico de LES , consignado en el expediente	Meses-años
Remision Completa	Cualitativa Nominal	Nominal	De acuerdo a datos analitics elementales : Nivel de creatinina serica Normal si esta fue anormal al diagnostico , o un nivel de creatinina serica del 115 % del valor	Si en el seguimiento del paciente, consignado en el expediente,y posterior al tratamiento a la induccion alcanza un Nivel de creatinina serica Normal si esta fue	Si / No

			<p>inicial si esta era normal al diagnostico Proteinuria menor a 0.5 Grs 24 horas sedimento inactivo eritrocitos < 5 por campos leucocitos < 5 por campo, ausencia de cilindros hematicos y albumina serica >3.5 gramos dia.</p>	<p>anormal al diagnostico , o un nivel de creatinina serica del 115 % del valor inicial si esta era normal al diagnostico Proteinuria menor a 0.5 Grs 24 horas sedimento inactivo eritrocitos < 5 por campos leucocitos < 5 por campo, ausencia de cilindros hematicos y albumina serica > 3.5 gramos dia.</p>	
Remision Parcial	Cualitativa Nominal	Nominal	<p>De acuerdo a datos analiticos elementales: en pacientes con proteinuria basal $\geq 3,5$ g/24 h, descenso de proteinuria <3,5 g/24 h. En pacientes con proteinuria basal <3,5g/24 h, reducci3n de la proteinuria en >50% en comparaci3n con la inicial. En ambas situaciones estabilizaci3n ($\pm 25\%$) o mejoría de filtrado glomerular respecto a</p>	<p>En el seguimiento del paciente consignado en el expediente, y posterior al tratamiento de induccion. Si a su inicio se encontraron con una proteinuria basal $\geq 3,5$ g/24 h, descenso de proteinuria <3,5 g/24 h. En pacientes con proteinuria basal <3,5g/24 h, reducci3n de la proteinuria en >50% en comparaci3n con la inicial. En ambas situaciones</p>	Si/ No

			valores iniciales	estabilización (± 25%) o mejoría de filtrado glomerular respecto a valores iniciales	
Nefropatía Lupica Clase III	Cualitativa Nominal	Nominal	De acuerdo al sistema de clasificación de NL determinado por el comité conjunto de la International Society of Nephrology y la Renal Pathology Society (ISN/R PS) Glomerulonefr itis lúpica focal y segmentaria o de clase III, caracterizada por afectación focal de los glomérulos en los que existen lesiones segmentarias o globales y ser de tipo proliferativo, necrotizante, esclerosante o combinacione s de estas alteraciones.	Reporte histopatológico o Consignado en el expediente cada paciente, con el diagnóstico de Nefritis Lupica Difusa clase III ISN/ RPS 2003	
Nefropatía Lupica Clase IV	Cualitativa Nominal	Nominal	De acuerdo al sistema de clasificación de NL determinado por el comité conjunto de la International Society of	Reporte histopatológico o Consignado en el expediente cada paciente, con el diagnóstico de Nefritis	

			<p>Nephrology y la Renal Pathology Society (ISN/RPS) Clase IV Nefritis Lupica Difusa</p> <p>lomerulonefritis proliferativa segmentaria o difusa global. Se afectan la mayor parte de los glomérulos o todos, y los glomérulos con lesiones activas pueden mostrar una hiper celularidad endocapilar global (IV-G) o segmentaria (IV-S), a menudo de patrón lobular)</p>	<p>Lupica Difusa clase IV ISN/RPS 2003</p>	
<p>Histopatología con lesiones Activas</p>	<p>Cualitativa nominal</p>	<p>Nominal</p>	<p>Presencia de lesiones histopatológicas clasificadas como activas. Glomerulares</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hiper celularidad endocapilar con o sin infiltración leucocitaria y disminución de luces capilares 2. Cariorexis y necrosis fibrinoide 3. Semilunas celulares 4. Trombos hialinos (agregados 	<p>Reporte histopatológico o Consignado en el expediente cada paciente, con reporte de lesiones activas</p>	

			intraluminales inmunes) y «asas de alambre» (depósitos subendoteliales en microscopía óptica) 5. Infiltración leucocitaria glomerular o rotura de la membrana basal glomerular		
Histopatología con lesiones Crónicas.	Cualitativa Nominal	Nominal	Presencia de lesiones histopatológicas en la biopsia renal clasificadas como crónicas Glomerulares Esclerosis Glomerular (segmentaria o global) Semilunas celulares Tubulo-intersticiales Fibrosis intersticial Atrofia Tubular.	Reporte histopatológico o Consignado en el expediente cada paciente, con reporte de lesiones crónicas.	
Proteinuria basal	Cuantitativa continua	Ordinal	Presencia en la orina de proteínas en una cantidad superior a la normal.	Cantidad de proteína presente en la orina, antes del tratamiento a la inducción, consignado en el expediente.	Mg-Gr /Lt
Proteinuria 3 meses	Cuantitativa continua	Ordinal	Presencia en la orina de proteínas en una cantidad superior a la	Cantidad de proteína presente en la orina, a los tres meses	Mg-Gr /Lt

			normal.	del tratamiento a la induccion, consignado en el expediente	
Proteinuria 6 meses	Cuantitativa Continua	Ordinal	Presencia en la orina de proteínas en una cantidad superior a la normal.	Cantidad de proteína presente en la orina, a los 6 meses del tratamiento a la induccion, consignado en el expediente	Mg-Gr /Lt
Creatinina Basal	Cuantitativa Continua	Ordinal	Producto final del metabolismo de la creatina que se encuentra en el tejido muscular y en la sangre de los vertebrados y que se excreta por la orina	Nivel de creatinina serica presente , antes del tratamiento de induccion, consignado en el expediente	Mg/dl
Creatinina 3 meses	Cuantitativa Continua	Ordinal	Producto final del metabolismo de la creatina que se encuentra en el tejido muscular y en la sangre de los vertebrados y que se excreta por la orina	Nivel de creatinina serica presente , a los tres meses del tratamiento de induccion, consignado en el expediente	Mg/dl
Creatinina 6 meses	Cuantitativa Continua	Ordinal	Producto final del metabolismo de la creatina que se encuentra en el tejido	Nivel de creatinina serica, presente a los seis meses del tratamiento	Mg/dl

			muscular y en la sangre de los vertebrados y que se excreta por la orina	de induccion consignado en el expediente	
Sedimento activo basal	CualitativaNominal	Nominal	Analisis del sedimento urinario en busca de eritrocitos, leucocitos, células tubulares, células de transición y células epiteliales escamosas. Se considera activo o inflamatorio cuando cuenta con la presencia de > 5 eritrocitos por campos , > 5 leucocitos por campos , presencia de cilindros hemáticos.	Se buscara en el expediente de cada paciente el reporte del examen general de orina previo al tratamiento a la induccion con prescencia de:> 5 eritrocitos por campos , > 5 leucocitos por campos , presencia de cilindros hemáticos.	Si/ NO
Sedimento activo 3 meses	Cualitativa Nominal	Nominal	Analisis del sedimento urinario en busca de eritrocitos, leucocitos, células tubulares, células de transición y células epiteliales escamosas. Se considera activo o inflamatorio cuando cuenta con la presencia de > 5 eritrocitos	Se buscara en el expediente de cada paciente el reporte del examen general de orina previo al tratamiento a la induccion con prescencia de: > 5 eritrocitos por campos , > 5 leucocitos por campos , presencia de cilindros	Si/NO

			por campos , > 5 leucocitos por campos , presencia de cilindros hemáticos.	hemáticos.	
Sedimento activo 6 meses	Cualitativa Nominal	Nominal	Analisis del sedimento urinario en busca de eritrocitos, leucocitos, células tubulares, células de transición y células epiteliales escamosas. Se considera activo o inflamatorio cuando cuenta con la presencia de > 5 eritrocitos por campos , > 5 leucocitos por campos , presencia de cilindros hemáticos.	Se buscara en el expediente de cada paciente el reporte del examen general de orina previo al tratamiento a la induccion con presencia de: > 5 eritrocitos por campos , > 5 leucocitos por campos , presencia de cilindros hemáticos	Si/No
Esquema de tratamiento con ciclofosfamida	Cualitativa Nominal	Nominal	Agente alquilante del grupo de las mostazas nitrogenadas, con acción antineoplásic a e inmunosupres or. Utilizados para el tratamiento de la NL Proliferativa en combinación con los corticoides intravenosos y/o por vía oral.	Se buscara en el expediente de cada paciente, el esquema para inducción a la remision, en este caso CYC.	Si/No

			<p>Existen dos esquemas descritos , ambos con un bolo inicial de metilprednisona pulsos 0.5 a 1 gr por 3 dias , posterior prednisona 0.1 – 1 mg/kg dia , con dosis descendente .</p> <p>a)CYC Dosis bajas 500 mg iv cada 2 semanas por 6 semanas seguido de una dosis de mantenimiento con MMF o AZA b) CYC 500-1000 mg/m² SC mensual por 6 meses</p>		
Esquema de tratamiento con Micofenolato de Mofetilo	Cualitativa Nominal	Nominal	<p>inmunosupresor, inhibidor selectivo de la inosina-monofosfato deshidrogenasa. Interfiere la actividad de los linfocitos T y B por inhibir la síntesis de novo del nucleótido guanosina. Utilizados para el tratamiento de la NL Proliferativa en combinación con los corticoides</p>	Se buscara en el expediente de cada paciente, el esquema para induccion a la remision, en este caso CYC.	Si/No

			<p>por vía oral. metilprednisolona pulsos 0.5 a 1 gr por 3 días , posterior prednisona 0.1 – 1 mg/kg día , con dosis descendente . MMF 2 a 3 grs al día. Por 6 meses.</p>		
complemento C3 y C4 basal	Cuantitativo continua	Ordinal	<p>Sistema enzimático compuesto por nueve globulinas presentes en el suero sanguíneo y en los líquidos intersticiales, que participan en la respuesta inmune, aunque no posee las propiedades de los anticuerpos</p>	<p>Se evaluará los niveles de complemento, antes del inicio del tratamiento a la inducción</p>	Mg/dl
Título de Anti Dna serico	Cuantitativo continua	ordinal	<p>Constituye parte del grupo de autoanticuerpos conocidos como anticuerpos antinucleares o ANA dirigidos específicamente contra el material genético (ADN) del núcleo celular. Se ha relacionado</p>	<p>Se buscará el título de Anti DNA serico, consignado en el expediente de cada paciente al momento del diagnóstico.</p>	

			con la formacion de inmunocomplejos y su deposito en los glomerulos renales , con la activacion del complemento e inflamacion, por lo que el titulo de estos se usa como marcados la actividad renal		
Titulo Anticuerpos antinucleares	Cuantitativo continuo	Ordinal		Se evaluara el titulo de anti DNA consignado en el expediente al momento del diagnostico.	
Leucopenia asociado al tratamiento con CYC	Cuantitativo continuo	Ordinal	Cifra de leucocitos menor a 4,4000 cels/mm3	Se evaluara la presencia de leucopenia, o menor cifra de leucocitos que se desarrolle, durante el tratamiento de la induccion a CYC y que por temporalidad no pueda atribuirse la leucopenia, a actividad de la enfermedad	Cel/mm3
Infeccion Severa	Cualitativo nominal	Nominal	Enfermedad causada por esta invasi3n de agentes pat3genos	Cuadro infeccioso , sistmico que requiera hospitalizaci3n con uso de	Si/No

				antibioticos intravenosos, durante el curso del tratamiento con CYC y que por temporalidad pueda atribuirse secundario al uso de CYC , y el evento se encuentre consignado en el expediente del paciente.	
Cistitis Hemorragica, asociado al uso de CYC	Cuantitativo nominal	Nominal	Se define como una hematuria mantenida y síntomas de vías urinarias bajas , en ausencia de otras situaciones hemorrágicas como sangrado vaginal, un proceso hemorrágico generalizado o una infección bacteriana de vías urinarias bajas.La etiología de la cistitis hemorrágica puede ser por toxinas químicas (ciclofosfamida, penicilinas, busulfán, tiotepa, colorantes)	Se buscara en el expediente de cada paciente, que este reportado, un cuadro de cistitis hemorragica que por temporalidad este relacionado al uso de CYC	Si/No

Diarrea asociado al uso de MMF	Cuantitativo nominal	Nominal	Una pérdida de heces >200 g/día en adultos se considera diarrea.	Se buscara en el expediente, de cada paciente que este reportado durante el seguimiento de los pacientes en tratamiento con MMF, la presencia de diarrea , que no este atribuida a causa infecciosa y por temporalidad pueda atribuirse al uso de MMF	Si/NO
--------------------------------	----------------------	---------	--	---	-------

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Se anexo en documento aparte.

Descripción del estudio

Se revisarán los censos, recabará todos los expedientes de pacientes que ingresaron al servicio de reumatología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnostico de Lupus eritematoso sistémico, con diagnostico de nefropatía lúpica , mediante biopsia renal con resultado histopatológico NL clase III y IV ISN/RPS 2004.

Se solicitarán en archivos clínicos los expedientes de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión para la obtención de las variables clínicas, bioquímicas e histopatológicas , para su análisis estadístico.

Análisis estadístico

Para el análisis de los datos se utilizó estadística descriptiva. T de Student para variables cuantitativas, para variables categóricas Chi cuadrada. Análisis de varianza de un factor (ANOVA) (respuesta al tratamiento y tipo de variedad histológica) y regresión logística múltiple. Se consideró significancia estadísticas con un valor de $p < 0.5$.

Aspectos éticos

Se trata de un estudio transversal descriptivo, en el que no se realiza ninguna intervención experimental. Se considera de riesgo menor según el Reglamento de **la Ley General de Salud (RLGS)** en materia de investigación con humanos, que es el que aplica para estudios que emplean el uso de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico o tratamientos rutinarios.

Se garantizará la confidencialidad de la información obtenida.

Factibilidad

En el centro Médico Nacional SXXI se cuenta con un servicio de anatomía patológica, y médicos patólogos para el análisis de muestra y diagnóstico y clasificación de Nefropatía Lupica. El personal médico del servicio de medicina interna y reumatología cuenta con la experiencia para el diagnóstico y tratamiento de esta patología. Además de contarse en nuestra unidad con las terapias inmunosupresoras que se evaluaron en este estudio, y con la posibilidad de realizar

pruebas de laboratorio necesarias para el seguimiento y evaluación de la respuesta al tratamiento.

RESULTADOS.

Los resultados que a continuación se presentan corresponden a un estudio de tipo observacional y retrospectivo en el que se incluyeron a 36 pacientes, los cuales tuvieron el diagnóstico SLICC 2012 con nefropatía Lupica, con biopsia renal con hallazgos histopatológicos de clase III o IV ISN/RPS, los cuales se encontraban con manifestaciones renales, y se les inició tratamiento a la inducción a la remisión con micofenolato o ciclofosfamida.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La edad al momento del diagnóstico de nefritis lupica tuvo una media de 28 años años (DS 9 años). En cuanto al género existe un predominio del sexo femenino $n=33$ (91.6 %), masculino $n=3$ (8.3 %) con una relación de 10: 1.

Todos al momento del diagnóstico con actividad renal documentada por proteinuria basal con una mediana de 2.75 grs/24 horas, sedimento activo en $n=36$ (100 % de los pacientes), creatinina basal con una media 1.04 mg/dl. Hipocomplementemia con

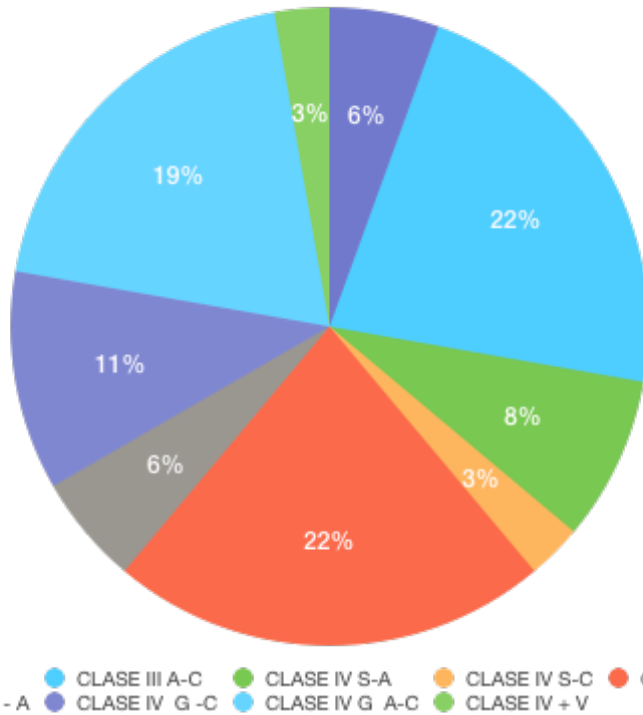
C3 mediana de 65 mg/dl , C4 mediana 6 mg/dl .Anti Dna con un titulo mediana de 61.2 UI/L.

El tipo histologico Predominante Clase III con lesiones Activas y cronicas en un 22.2% (n=8), el menos frecuente fue el tipo IV+ V con un 2.8% (n=1). En todos predominaba la presencia de mayor indice de lesiones activas glomerulares con una media 5/24 (22.7%).

Tabla 1.- Características basales de los sujetos con Nefropatía Lupica clase III-IV, antes del tratamiento de indicación.

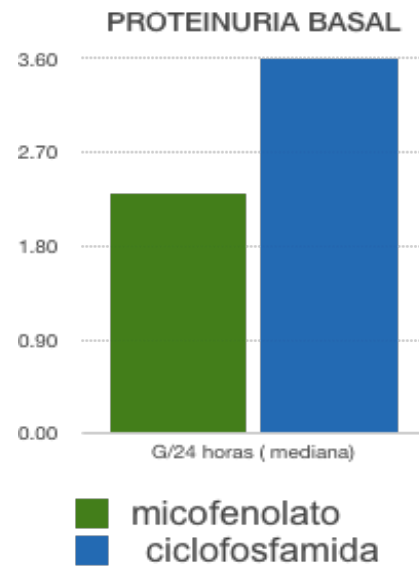
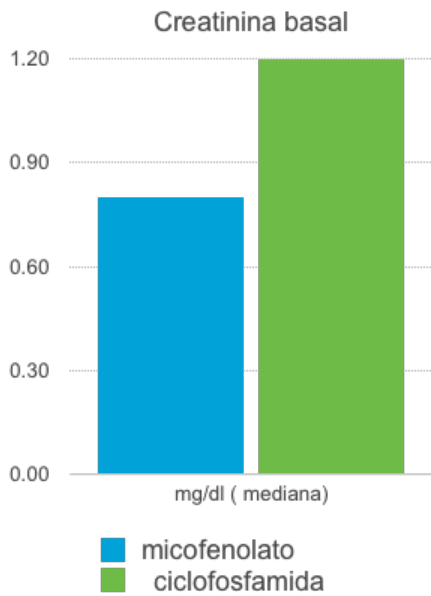
VARIABLES	Población general
	N=36
Edad (años) (media DS)	28 (9)
Genero (numero de pacientes)	Hombres : 3 Mujeres: 33
Proteinuria basal (grs/24 horas) (mediana, min-max)	2.75 (1-13)
Cr basal (mg/dl). (Mediana, Min-Max)	0.8 (0.4-2.5)
C3 (mg/dl) (Mediana, Min-Max)	65 (20-165)
C4	6 (4-24)
Anti DNA (UI/L). (mediana min-max)	61.2 (1-1580)
Sedimento activo. (si-no)	Si= 100 % No= 0%
Tipo histologico	
Clase III – A	2 (5.6 %)
Clase III- A-C	8 (22.2%)
Clase IV S- A	3 (8.3%)
Clase IV S - C	1 (2.8%)
Clase IV S A-C	8 (22.2%)
Clase IV G-A	2 (5.6%)
Clase IV G - C	4 (11.1%)
Clase IV G A-C	7 (19.4%)
Clase IV G + V	1 (2.8%)

NEFROPATIA LUPICA CLASE HISTOLOGICA ISN/RPS
EN LA POBLACION DE ESTUDIO



Se compararon dos grupos de tratamiento micofenolato versus ciclofosfamida , utilizando creatinina, y proteinuria basal , y la respuesta se evaluo comparando con las determinaciones de creatina y proteinuria a los 3 y meses.

A continuacion se esquematizan las determinaciones basales de creatinina y proteinuria en cada grupo de tratamiento.



En cuanto a los hallazgos histopatológicos en la biopsia renal , que se han asociado a un pronóstico en la función renal son el tipo histológico , presencia de semilunas e índices de actividad y cronicidad.

TABLA 2 REPORTES HISTOPATOLOGICO DE BIOPSIA RENAL POR GRUPO DE TRATAMIENTO

HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS.	MICOFENOLATO	CICLOFOSFAMIDA
Tipo histológico mas frecuente. %	Clase III A-C (33 %)	Clase IV S – AC. (28 %.)
Semilunas presente %	17 %	50 %
Indice de actividad		
N/24	4/24 (22.2%) 5/24 (22.2%)	5/24 (22.2%) 6/24 (22.2%)
Indice De cronicidad		
N/12	2/12 (33.3%)	3/12 (33.3%)

En el grupo de micofenolato predominó el tipo histológico III con lesiones activas y crónicas, con un índice de actividad de 4-5. /24 y con presencia de semilunas en un. 17% de las biopsias.

En el grupo de ciclofosfamida se observa un predominio de Clase IV segmentaria con lesiones activas y cronicas, con un indice de actividad de 5-6 / 24. Y con presencia de semilunas hasta en un 50 % de las biopsias.

En cuanto a las variables bioquimicas se puede observar que la mediana de proteinuria basal de los pacientes con Ciclofosfamida se encuentra en rango nefrotico y en el grupo de micofenolato la mediana de proteinuria basal se encuentra en rango subnefrotico.

En los pacientes incluidos en nuestro estudio, se observo una respuesta completa a los 3 meses de un 30 %, sobre todo en los paciente que debutaron con niveles de proteinuria subnefrotico y con menor actividad de la enfermedad.

En el seguimiento a 6 meses se encuentra un aumento considerable de la respuesta completa, logrando hasta un 55.6% tomando en cuenta ambos grupos.

Tabla 3-Tasa de respuesta en Ambos Grupos N=36	
Respuesta parcial 3 meses (n/%)	5 (13.9%)
Respuesta completa 3 meses (n/%)	12 (33.3%)
Respuesta Parcial 6 meses (n/%)	8 (22.2%)
Respuesta completa 6 meses (n/%)	20 (55.6%)

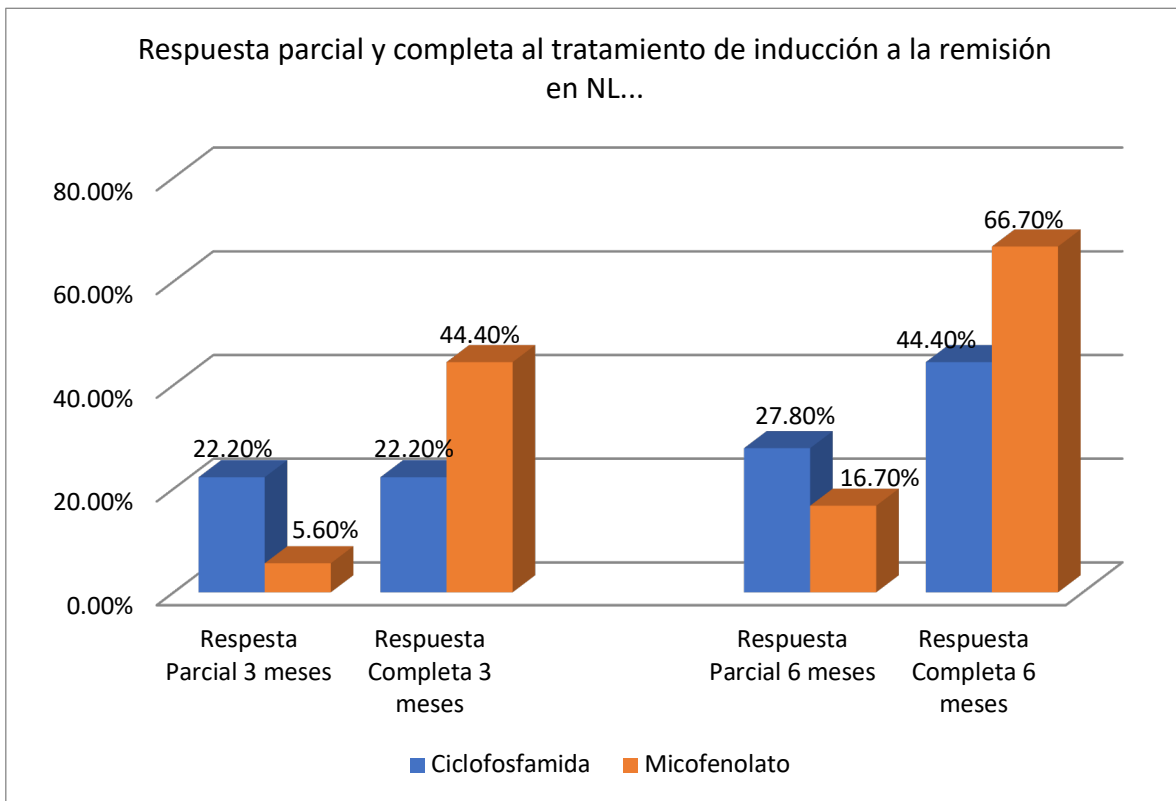
En el analisis bivariado de los grupos de tratamiento se encuentra una respuesta a los 3 meses en el grupo de ciclofosfamida una respuesta parcial de un 22% vs un 5.6 % en el grupo de Micofenolato.

La respues completa se logro en mayor proporcion en los pacientes con micofenolato vs Ciclofosfamida. (44.4% vs 22.2%)

Tabla4.- Análisis bivariado en pacientes con Nefropatía Lúpica clase III-IV bajo tratamiento con Micofenolato vs Ciclofosfamida a los 3 y 6 meses de seguimiento.				
Población general= 36	Ciclofosfamida N=18	Micofenolato N=18	OR IC 95%	Valor de p
Respuesta parcial a 3 meses (5/13.8%)	4 -22.2%	1/5.6%	0.21 IC: 0.00-1.9	0.16

Respuesta completa a 3 meses (12/33.3)	4/22.2%	8/44.4%	2.7 IC: 0.63-13	0.78
Respuesta parcial a 6 meses 8/22.2	5/27.8%	3/16.7%	0.52 IC:0.08-2.7	0.34
Respuesta completa a 6 meses 20/55.5	8/44.4%	12/66.7%	2.43 IC: 0.62-10.0	0.08

Esta diferencia se acentua mas en el seguimiento a los 6 meses en donde la respuesta completa lograda en el grupo de micofenolato se encuentra en un 66.7%. versus un 44.4%. Con un OR 2.43 IC 0.62-10.



DISCUSION

En este estudio se puede observar que el mayor porcentaje de respuesta completa se logra a los 12 meses de tratamiento, con un 55% a los 6 meses. Y en la comparacion de los grupos de tratamiento se logra una mayor respuesta completa en el grupo de micofenolato a los 3 meses con un 44.4 % vs un 22.2 5

en el grupo de CYC.

A los 6 meses se acentua marcadamente esta diferencia en la respuesta completa con un 66.7% en el grupo de micofenolato Vs 44.4 % en el grupo de CYC. Con un OR 2.43. (IC 0.62-10)

Esto se correlaciona con lo descrito en un estudio realizado en población mexicana en el INNZS. En donde se encontró una RC mayor en el grupo de MMF con un 65.1 % vs 48.5 % en el grupo de CYC con un HR 2.35 , 95 %. CI 1.41-3.92). algo a considerar es que la respuesta en este estudio se acentuó más en un seguimiento a los 12 meses a diferencia de nuestro estudio que se presenta a los 6 meses.

En el estudio ALMS (14) en donde se demuestra la eficacia del MMF para la inducción a la remisión completa renal , equiparado en ambos grupos en la población blanca, pero esto difirió en la población hispana en donde la diferencia fue de un 60.9 % en MMF vs 38.8 % en CYC.

En ambos estudios la diferencia se acentúa por más de una 20 % , algo que se observa también en nuestra población tratada.

Sin embargo algo a considerar en cuanto a la mayor porcentaje de respuesta con MMF es que existe una diferencia en las características basales en cuanto a proteinuria/ 24 horas.

Los pacientes tratados en el grupo CYC de manera basal cursaron con proteinuria en rango nefrótico > 3.5 grs a diferencia del grupo de MMF en donde la mayoría se encuentra en rango subnefrotico. Esto impacta al momento de evaluar la respuesta completa que requiere un descenso de la proteinuria < 0.5 grs en 24 horas, sin embargo esto puede estar en relación al tamaño de la muestra y probablemente a la decisión de un tratamiento con CYC en pacientes con mayor actividad renal.

Otro punto a considerar es la mayor incidencia de infecciones severas, y neutropenia durante el tratamiento a la inducción en pacientes con CYC.

CONCLUSIONES.

Existe un mayor porcentaje de remision completa a los 3 y 6 meses en los pacientes tratados con micofenolato de mofetilo a dosis de 3 gramos al dia , con menor incidencia de complicaciones (infecciones , neutropenia) en comparacion comparacion con ciclofosfamida. Pero se debe considerar que hubo una diferencia en la proteinuria basal de ambos grupos , debido a que pacientes tratados en años previos, al encontrarse con mayor actividad renal se consideraban como mejor opcion terapeutica el uso de CYC.

De acuerdo lo observado en estudios previos y lo encontrado en nuestra poblacion el tratamiento con MMF es adecuado para un tratamiento inicial para la induccion a la remision en pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Chowdhary VR. Broad Concepts in Management of Systemic Lupus Erythematosus. *Mayo Clin Proc.* 2017;
2. Medsker B, Forno E, Simhan H, Juan C, Sciences R. Insights into the Epidemiology and Management of Lupus Nephritis from the U.S. Rheumatologist's Perspective
HHS Public Access. 2016;70(12):773–9.
3. Richard J. Johnson JF. *COMPREHENSIVE CLINICAL NEPHROLOGY.* Elsevier.I.
4. G. Contreras, Vpardo, C Cely EB. Factors Associated With Poor Outcomes In Patients With Lupus Nephritis. *Lupus J.* 2005;114:890–5.
5. Miranda-Hernández D, Cruz-Reyes C, Angeles U, Jara LJ, Saavedra MA. Prognostic factors for treatment response in patients with lupus nephritis. *Reumatol Clin [Internet].* 2014;10(3):164–9.
6. Lopez Y, Gonzàlez A RM. Anticuerpos Anti- C1q como marcadores de compromiso renal en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *REV COLOMB Reumatol.* 2014;20:195–201.
7. Irastorsa, G. Ruiz-, G Espinoza MAF. Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica Documento de consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas de la Sociedad Española de Medicina Interna y de la Sociedad Española de Nefrología. *Rev Clin Española.* 2012;212:147.
8. Tunnicliffe DJ, Singh-grewal D, Kim S, Craig JC, Tong A. Diagnosis , Monitoring , and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus : A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. 2015;67(10):1440–52.
9. Sesso R, Monteiro M, Kirsztajn G, Ajzen H, Sato E, Silva L. A Controlled Trial of Pulse Cyclophosphamide Versus Pulse Methylprednisolone in Severe Lupus Nephritis. *Lupus.* 1994;3(2):107–12.
10. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, De Ramon Garrido E, Danieli MG, 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(12):3934–40.
11. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, De Ramon Garrido E, Danieli MG, 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(1):61–4.
12. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al. Mycophenolate Mofetil versus Cyclophosphamide for Induction Treatment of Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol .* 2009;20(5):1103–12.
13. Henderson L, Masson P, Craig JC, Flanc RS, Roberts M a, Strippoli GF, et al. Treatment for lupus nephritis. *Cochrane database Syst Rev* 2012;12.
14. Isenberg D, Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Jayne D, et al. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatology* 2010;49(1):128–40.
15. Mejía-Vilet JM, Arreola-Guerra JM, Córdova-Sánchez BM, Morales-Buenrostro LE, Uribe-Uribe NO, Correa-Rotter R. Comparison of lupus nephritis induction treatments in a hispanic population: A single-center cohort

- analysis. *J Rheumatol.* 2015;42(11):2082–91.
16. Gabriel Contreras, Victoriano Pardo, Baudouin Leclercq, M.D; Sequential Therapies for Proliferative Lupus Nephritis, *N Engl J Med.* 2003;215–24.