



**COMPARACIÓN ENTRE MICROFENOLATO MOFETIL VS CICLOFOSFAMIDA EN
LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN EN NEFRITIS LÚPICA.**

NOMBRE COMPLETO DEL AUTOR (ES)
Amilkar jose Almanza Hurtado.
Gustavo Aroca

**UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA
ESCUELA DE MEDICINA
POSTGRADOS MEDICO QUIRÚRGICOS
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
2019**

**COMPARACIÓN ENTRE MICOFENOLATO MOFETIL VS CICLOFOSFAMIDA EN
LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN EN NEFRITIS LÚPICA.**

AMILKAR JOSE ALMANZA HURTADO
Medicina Interna

Tesis o trabajo de investigación para optar el título de
Especialista en Medicina interna.

TUTORES

Gustavo Aroca MD. Esp. Medicina Interna y nefrología.
Rodrigo Daza. MD. Esp. Medicina Interna y Nefrología.

UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA
ESCUELA DE MEDICINA
POSTGRADOS MEDICO QUIRÚRGICOS
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA.
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
2019

Nota de aceptación

Presidente del jurado

Jurado

Jurado

Cartagena, D. T y C., mes de año



UNIVERSIDAD DEL SINÚ

Elías Bechara Zainúm

Escuela de Medicina- Dirección de Investigaciones

Cartagena de Indias D. T. y C. 18 de junio de 2019

Doctor

EDWIN ANDRES HIGUITA DAVID

Director de Investigaciones

UNIVERSIDAD DEL SINÚ ELIAS BECHARA ZAINUM

SECCIONAL CARTAGENA

Ciudad

Respetado Doctor:

Por medio de la presente hago la entrega, a la Dirección de Investigaciones de la Universidad del Sinú, Seccional Cartagena, los documentos y discos compactos (CD) correspondientes al proyecto de investigación titulado **“COMPARACIÓN ENTRE MICOFENOLATO MOFETIL VS CICLOFOSFAMIDA EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN EN NEFRITIS LÚPICA”**, realizado por el estudiante **“AMILKAR JOSE ALMANZA HURTADO”**, para optar el título de **“Especialista en Medicina Interna”**. A continuación, se relaciona la documentación entregada:

- Dos (2) trabajos impresos empastados con pasta azul oscuro y letras Doradas del formato de informe final tipo manuscrito articulo original.
- Dos (2) CD en el que se encuentran dos documentos: el primero es la versión digital del documento empastado y el segundo es el documento digital del proyecto de investigación.
- Dos (2) Cartas de Cesión de Derechos de Propiedad Intelectual firmadas y autenticada por el estudiante autor del proyecto.

Atentamente,

AMILKAR ALMANZA HURTADO

CC: 19897649 de Soplaviento Bolívar.

Programa de Medicina Interna.

SECCIONAL CARTAGENA

Avenida El Bosque, Transversal 54 No. 30-729 Teléfono: 6810802; E-mail:
unisinu@unisinucartagena.edu.co





UNIVERSIDAD DEL SINÚ

Elías Bechara Zainúm

Escuela de Medicina- Dirección de Investigaciones

Cartagena de Indias D. T. y C. 18 de Mes junio de 2019

Doctor

EDWIN ANDRES HIGUITA DAVID

Director de Investigaciones

UNIVERSIDAD DEL SINÚ ELIAS BECHARA ZAINUM

SECCIONAL CARTAGENA

Ciudad

Respetado Doctor:

A través de la presente cedemos los derechos de propiedad intelectual de la versión empastada del informe final artículo del proyecto de investigación titulado **“COMPARACIÓN ENTRE MICOFENOLATO MOFETIL VS CICLOFOSFAMIDA EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN EN NEFRITIS LÚPICA”** por el estudiante **“AMILKAR JOSE ALMANZA HURTADO”**, para optar el título de **“Especialista en Medicina Interna”**, bajo la asesoría del Dr. **“GUSTAVO AROCA”**, y asesoría metodológica del Dr. **“ENRRIQUE RAMOS CLASON”** a la Universidad del Sinú Elías Bechara Zainúm, Seccional Cartagena, para su consulta y préstamo a la biblioteca con fines únicamente académicos o investigativos, descartando cualquier fin comercial y permitiendo de esta manera su acceso al público. Esto exonera a la Universidad del Sinú por cualquier reclamo de terceros que invoque autoría de la obra.

Hago énfasis en que conservamos el derecho como autores de registrar nuestra investigación como obra inédita y la facultad de poder publicarlo en cualquier otro medio.

Atentamente,

AMILKAR JOSE ALMANZA HURTADO.

CC: 19897649

Programa de Medicina Interna.

SECCIONAL CARTAGENA

Avenida El Bosque, Transversal 54 No. 30-729 Teléfono: 6810802; E-mail:
unisinu@unisinucartagena.edu.co



DEDICATORIA

A mi madre y a mí padre por su apoyo incondicional, a mis hermanos por siempre tener una voz de aliento, a mi hijo por ser ese motor que me impulsa y a mi esposa por ser ese apoyo y por acompañarme en este largo camino de lucha, alegrías y tristezas.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Carmelo dueñas Castell y Juan Carlos Fernández Mercado por todas sus enseñanzas tanto en lo académico como personal, a la clínica de la costa y personal médico por prestarme todo su apoyo en la realización de este proyecto. A la universidad del Sinú por abrirme las puertas y en estos 3 años aportar su granito de arena para mi crecimiento académico y profesional.

COMPARACIÓN ENTRE MICOFENOLATO MOFETIL VS CICLOFOSFAMIDA EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN EL ESQUEMA DE INDUCCIÓN EN NEFRITIS LÚPICA.

COMPARISON BETWEEN MYPHOPHENOLATE MOFETIL VS CICLOFOSFAMIDA IN THE RESPONSE TO TREATMENT IN THE INDUCTION SCHEME IN LUPIC NEPHRITIS.

Almanza Hurtado Amilkar Jose. (1) Aroca Gustavo (2) Daza Rodrigo (3) Ramos Clason Enrique (4)

(1) Médico. Residente III año Medicina Interna. Escuela de Medicina. Universidad del Sinú EBZ, Seccional Cartagena.

(2) Medico. Internista y Nefrólogo. Docente universidad del Sinú.

(3) Medico. Internista y nefrólogo, universidad de Santander, universidad militar.

(4) Medico. M.ScMsc. salud pública, coordinador de investigaciones universidad del Sinú Elías Bechara Zainum seccional Cartagena.

RESUMEN: El lupus eritematoso sistémico afecta mujeres y hombres. 60% de las personas con lupus pueden tener compromiso renal y 25-30% tiene manifestaciones renales al momento del diagnóstico con o sin compromiso general. La prevalencia de nefritis lúpica es variable y presenta mayor frecuencia en la raza negra con 69% de los casos. No hay estudios en nuestro pedio que exploren la respuesta al tratamiento inmunosupresor de inducción en pacientes con NL.

Objetivos: Comparar la respuesta entre micofenolato mofetil y ciclofosfamida en la respuesta al tratamiento de inducción en nefritis lúpica.

Materiales y métodos: Estudio observacional retrospectivo. Entre enero de 2008 y diciembre de 2018, evaluamos 246 pacientes con nefritis lúpica de la clínica de la costa de barranquilla. Todos los pacientes cumplieron los criterios revisados de 1997 para LES. La presencia de nefritis lúpica se confirmó por biopsia renal, y las muestras de biopsias renales se reclasificaron mediante el sistema de la Sociedad Internacional de Patología / Sociedad de Patología Renal (ISN / RPS).

Resultados: Se identificaron 246 pacientes con nefritis lúpica, de los cuales 168 fueron tratados con micofenolato y 78 con ciclofosfamida, la mediana de edad fue de 37 años en ambos grupos, $p=0,9493$. El sexo femenino fue el más frecuente con 89,9% en el grupo de micofenolato y 87,2% en el grupo de ciclofosfamida, $p=0,5181$. Observamos una diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de infecciones urinarias, $p: 0,0036$.

Conclusión: Tanto ciclofosfamida como micofenolato mofetilo se pueden utilizar para la terapia de remisión de nefritis lúpica.

Palabras claves: nefritis lúpica; Ciclofosfamida; Ácido micofenólico; Inducción de remisión.

Summary: Systemic lupus erythematosus in women and men. 60% of people with lupus can have kidney involvement and 25-30% have renal manifestations at the time of diagnosis with general commitment. The prevalence of nephritis is variable and it is more frequent in the black race with 69% of the cases. There are no studies on our site that explore the response to immune treatment with induction in patients with NL.

Objectives: to compare the response between mycophenolate mofetil and cyclophosphamide in the response to treatment induction in lupus nephritis.

Materials and methods: Retrospective observational study. Between January 2008 and December 2018, we evaluated 246 patients with lupus nephritis from the clinic of the coast of Barranquilla. All patients met the revised 1997 criteria for SLE. The presence of lupus nephritis was confirmed by renal biopsy and the biopsy samples were recognized through the system of the International Society of Renal Pathology (ISN / RPS).

Results: We identified 246 patients with lupus nephritis, of which 168 were treated with mycophenolate and 78 with cyclophosphamide, the age of 37 years in both groups, $p = 0.9493$. The female sex was more frequent with 89.9% in the mycophenolate group and 87.2% in the cyclophosphamide group, $p = 0.5181$. We observed a statistically significant difference in the frequency of urinary infections, $p: 0.0036$.

Conclusion: Both cyclophosphamide and mycophenolate mofetil can be used for remission therapy of lupus nephritis.

Keywords: lupus nephritis; Cyclophosphamide; Mycophenolic acid; Induction of remission.

Introducción:

El lupus eritematoso sistémico es una condición inflamatoria que afecta tanto a mujeres como a hombres. Hasta el 60% de las personas con lupus pueden tener un compromiso renal y entre el 25-30% tiene manifestaciones renales al momento del diagnóstico y puede asociarse o no a compromiso general(1). La prevalencia de nefritis lúpica es variable en diferentes regiones en Estados Unidos y Canadá es de 4.8 a 78.5 por cada 100,000, europa25-91X100.000, Australia 19-63X100,000, china 30-50X100,000, Japón 8-18X100,000 con una mayor frecuencia en la raza negra con 69% de los casos(1).

La nefritis lúpica se desarrolla en individuos con una desafortunada combinación de variantes genéticas que comprometen el mantenimiento de la tolerancia inmune al material nuclear endógeno (a) (2). La consecuencia de la pérdida de tolerancia es la auto vacunación y la persistencia de anticuerpos antinucleares (ANA) elevados durante toda la vida, lo que indica clones de células T y B autorreactivos persistentemente activos. Solo un subgrupo de pacientes desarrolla síntomas clínicos, a menudo con infecciones (virales) o influencias hormonales que proporcionan un estímulo inespecífico para la expansión de Estos clones de linfocitos autorreactivos(2). Los síntomas dependen de la liberación de interferón-alfa, por lo que son inespecíficos como en cualquier virus o proceso infeccioso. Un subgrupo adicional de pacientes desarrolla manifestaciones de órganos como la nefritis lúpica, que depende de la presencia de genes de susceptibilidad, algunos de los cuales afectan al riñón en sí, mientras que otros impulsan la inflamación sistémica persistente y la autoinmunidad. La nefritis lúpica es un complejo inmune. glomerulonefritis. Otros tipos de lesión renal pueden ocurrir en pacientes con lupus solos o con nefritis lúpica, incluyendo la

microangiopatía trombótica y vasculitis renal(2). Los complejos inmunes se pueden depositar en los compartimentos subendotelial, mesangial o subepitelial del glomérulo. La ubicación de la acumulación de complejos inmunes define las diferentes clases histopatológicas de la nefritis lúpica Según la clasificación actual de la Sociedad Internacional de Nefrología / Sociedad de Patología Renal. Debido a que estas clases difieren en términos de El pronóstico y el manejo, generalmente se requiere una biopsia renal(2).

El compromiso renal es una de las manifestaciones más graves del LES, suele ocurrir en los primeros 5 años de la enfermedad y es uno de los factores predictores de morbilidad y mortalidad(3-5). El pronóstico de pacientes que padecen nefritis lúpica ha mejorado sustancialmente, en los años 60 la sobrevida de esta enfermedad era del 50%, en la década de los 90 aumento a 80% a los 5 años(6). Esta sobrevida puede ser atribuida al reconocimiento, diagnóstico temprano así como al uso de agentes citotóxicos y un mayor acceso a diálisis y al trasplante(7). Este compromiso va desde una nefritis silente a un síndrome nefrótico con deterioro del filtrado glomerular(8). Este último tiene una progresión rápida a enfermedad renal terminal, determinando así la necesidad de un diagnóstico temprano. Las características más comúnmente encontradas en la nefritis lúpica son la proteinuria, presencia de cilindros urinarios, hematuria, piuria, aumento del nivel de creatinina e hipertensión(8). La biopsia renal es esencial para determinar el grado de compromiso y es fundamental para su manejo terapéutico y pronóstico(9).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en el paciente con nefritis lúpica es la proteinuria que se presenta en casi el 100% de todos los pacientes. Un 50% de esta se presenta en rango nefrótico y el otro 50% asociada a un síndrome nefrótico establecido. Otra manifestación frecuente es la hematuria microscópica (80%), anormalidad tubular (70%) e insuficiencia renal (60%). La hipertensión arterial y cilindros hemáticos se presentan en el 30% de los pacientes. La insuficiencia renal rápidamente progresiva se presenta en menos del 15% de los pacientes y menos del 5% presenta hematuria macroscópica(1).

La nefritis lúpica es más frecuente en pacientes con lupus sin compromiso renal clínico, la nefritis por lupus de clase III o IV podría estar oculta en pacientes con diagnóstico de LES que presentan títulos altos de anticuerpos anti-dsDNA e hipocomplementemia e incluso cuando presenten sedimento urinario y función renal normal(10).

La nefritis lúpica se describe patológicamente utilizando la nomenclatura de la sociedad internacional de nefrología/sociedad de patología renal de 2003(11). este sistema clasifica la NL de acuerdo con el sitio donde se acumula los complejos inmunes en los glomérulos, mediante la presencia o ausencia de proliferación mesangial o endocapilar, la extensión general de la afectación glomerular (focal o difusa) y la lesión glomerular (global o segmentaria), y si La lesión glomerular es activa (inflamatoria) o crónica (esclerótica). Y de esta manera se guían las decisiones de tratamiento. Los pacientes con enfermedad limitada al mesangio (clase 2) generalmente no necesitan terapia específica para su enfermedad renal, pero pueden necesitar un tratamiento inmunosupresor para las manifestaciones extrarrenales de LES. Los pacientes con lesión principalmente crónica (cualquier clase) o daño en etapa terminal (clase 6) tampoco necesitan inmunosupresión para NL, pero pueden beneficiarse de medidas antiproteinúricas, renoprotectoras. Las clases proliferativas (3 y 4) a menudo se tratan con inmunosupresión potente, mientras que la NL no proliferativa membranosa (clase 5) se puede manejar de manera conservadora (terapia antiproteinúrica) si los pacientes tienen proteinuria subnefrótica o inmunosupresión si los pacientes tienen proteinuria de rango nefrótico(1).

Si bien la clínica y los laboratorios orientan el diagnóstico de nefritis lúpica, la biopsia da certeza y permite su caracterización, de tal manera que, la biopsia renal posee valor diagnóstico, pronóstico y terapéutico. La biopsia renal es importante para el diagnóstico diferencial con patologías como la microangiopatía trombótica, SAF asociado, enfermedad de cambios mínimos, AINES, glomeruloesclerosis focal y segmentaria y nefropatía por IgA(12). La biopsia renal está indicada ante la sospecha de compromiso renal o ante cambios en el curso clínico-evolutivo de

una nefritis lúpica conocida(13). La pronta realización está asociada a un mejor pronóstico renal a mediano y largo plazo, cuando el tratamiento es adecuado sobre todo en pacientes con nefropatía clase IV la sobre vida es del 90% a cinco años. Es importante diagnosticar el lupus silencioso que en su mayoría son de clase II, pero hay clases IV y V, formas mixtas que pueden tener este tipo de comportamiento(14).

Los indicadores de laboratorio actuales para detectar y evaluar la nefritis lúpica como proteinuria, cociente proteína/creatinina, anti-dsDNA, niveles de complemento y sedimento urinario activo carecen de capacidad para diferenciar la actividad o daño renal en la nefritis lúpica, que es marcador cardinal para la planificación de una estrategia de tratamiento(14).

La biopsia renal es el estándar de oro para el diagnóstico, clasificación del grado de inflamación renal y cicatrización, al ser un procedimiento invasivo con posibles complicaciones hace que sea inadecuado para la serie de seguimiento(15, 16).

Se han estudiados diferentes moléculas para tratar de hacer una evaluación más temprana y eficaz de la nefritis lúpica(tabla). A pesar de la gran cantidad de biomarcadores nuevos que han sido explorado para predecir y evaluar LN, pocos han sido validados rigurosamente en estudios longitudinales a gran escala en diferentes poblaciones étnicas. Hasta el momento, ninguno de estos nuevos biomarcadores ha sido estandarizado para práctica clínica diaria o han reemplazado los biomarcadores convencionales para controlar la progresión de la enfermedad y predecir los brotes renales(17).

La terapia farmacológica en la nefritis lúpica tiene como principales objetivos mejorar la función renal, disminuir la proteinuria, corrección de marcadores inmunológicos y prevenir o disminuir el daño orgánico acumulativo. De acuerdo con esto se han propuesto varios esquemas de tratamiento, así mismo, existen parámetros para evaluar la respuesta a la misma(10).

La nefritis de clase IV fue del 17%, la terapia con glucocorticoides y agentes inmunosupresores ha mejorado el pronóstico de los pacientes con LES, la clase IV

se asoció con mayor tasa de insuficiencia renal terminal 40,9% vs 2,6% en aquellos con nefritis no clase IV(18), en general se recomienda la combinación de glucocorticoides con inmunosupresores como ciclofosfamida y micofenolato mofetilo en nefritis activa en pacientes con nefritis lúpica clase III o IV la cual podría estar oculta en pacientes con les que tienen títulos altos de anti-dsDNA y una complemento sérico consumido(10).

la terapia de inducción se refiere al uso de agentes inmunosupresores para tratar la lesión mediada por el complejo inmune renal responsable de producir las manifestaciones primarias de las apariciones agudas de la nefritis lúpica (función renal reducida, hematuria y proteinuria). el tratamiento de inducción es el cuidado estándar en la nefritis lúpica de clase III y IV y en la clase V que persiste con proteinuria en rango nefrótico(19).

Hasta ahora la terapia preferida sigue siendo micofenolato mofetilo o ciclofosfamida seguido de azatioprina o micofenolato mofetilo a dosis más bajas, las nuevas terapias necesitan un enfoque más individualizado y debe ir encaminado al bloqueo de las vías moleculares que impulsan la inflamación crónica y secuelas en nefritis lúpica(19).

No existe una herramienta eficaz que permita definir si la NL de un paciente en particular se encuentra en remisión o activa. Para ponderar la respuesta al tratamiento y la evolución se deben considerar aspectos clínicos y de laboratorio. La probabilidad de respuesta tras el tratamiento de inducción con CFM o MMF es similar y se sitúa en 50% durante el primer año, elevándose a 75%-80% a los dos años siguientes al inicio de tratamiento. Un porcentaje próximo a 20% no responde una vez completado el tratamiento inicial.

La región Caribe Colombiana posee una etnicidad heterogénea con una alta prevalencia de NL clases proliferativas. Sin embargo, en nuestro medio, hay escasez de estudios retrospectivos y prospectivos que exploren la respuesta al tratamiento inmunosupresor de inducción en los pacientes con NL.

Objetivos:

Comparar la respuesta entre micofenolato mofetil y ciclofosfamida en la respuesta al tratamiento de inducción en nefritis lúpica.

Específicos:

1. Caracterizar la población de pacientes con nefritis lúpica.
2. Identificar respuestas del tratamiento teniendo en cuenta: clase histológica más frecuente, complicaciones y mortalidad entre micofenolato mofetil y ciclofosfamida.
3. Analizar la utilidad del tratamiento micofenolato mofetil versus ciclofosfamida frente al esquema de inducción en nefritis lúpica.

Métodos:

Este estudio fue un estudio observacional descriptivo que tomo como población sujeta de estudio las historias clínicas de pacientes con nefritis lúpica que recibieron inducción con ciclofosfamida o micofenolato mofetil en una institución especializada del caribe colombiano, fueron excluidas las historias clínicas que no cumplieran que no cumplieran con un seguimiento completo de mínimo un año.

Todos los pacientes cumplieron los criterios revisados de 1997 para LES(20). Los criterios de inclusión incluyeron una visita a nuestro hospital dentro de los 6 meses posteriores al diagnóstico de LES, la presencia de material adecuado de biopsia renal y un informe de biopsia renal que sugería nefritis lúpica. Los informes de biopsias renales se utilizaron para confirmar la presencia de nefritis lúpica en todos los pacientes, y las muestras de biopsias renales se reclasificaron mediante el sistema de la Sociedad Internacional de Patología / Sociedad de Patología Renal (ISN / RPS)(11) por 1 patólogo renal. Se excluyó a los pacientes si presentaban comorbilidades avanzadas u otras enfermedades asociadas con la disfunción renal, incluida la diabetes o la enfermedad renal primaria. También se excluyeron los pacientes para los que los registros médicos eran inadecuados o que tuvieron un seguimiento durante <1 año. El estudio fue aprobado por el comité de ética de la clínica de la costa, que eliminó la necesidad de un consentimiento informado debido a la naturaleza retrospectiva del estudio.

En todos los pacientes se tuvieron en cuenta variables sociodemográficas como edad,

Recopilación de datos

Los datos demográficos y clínicos de referencia se recopilaron de los registros médicos creados en el momento de la biopsia renal. Se incluyeron datos demográficos (edad, sexo, nivel educativo, hipertensión y estado de diabetes mellitus y duración de la enfermedad al inicio de la nefritis lúpica. La hipertensión se definió como presión arterial sistólica > 140 mmHg y / o presión arterial diastólica > 90 mmHg en dos o más ocasiones y / o el uso de fármacos antihipertensivos. La diabetes mellitus se consideró presente si el nivel de glucosa en sangre en ayunas era > 126 mg / dL o si el paciente recibía insulina o tomaba hipoglucemiantes orales.

Los datos de laboratorio se basaron en un recuento sanguíneo diferencial completo, la tasa de sedimentación eritrocítica (VSG), la proteína C reactiva (PCR), los datos de análisis de orina, la proteinuria (g/día), los perfiles de lípidos (niveles de colesterol total, lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos) y los niveles séricos de albúmina y creatinina. Los parámetros de la función renal se midieron cada 1 a 3 meses durante el seguimiento. La tasa de filtración glomerular (GFR) se calculó de acuerdo con la ecuación del estudio Modificación de la dieta en la enfermedad renal (MDRD): $GFR \text{ estimado (eGFR, mL / min / 1.73 m}^2) = 186 \times (S \text{ Cr [mg/dL]})^{-1.154} \times (\text{edad})^{-0.203} \times (0.742 \text{ si es mujer})$. Marcadores serológicos (los niveles de autoanticuerpos, componentes del complemento (C3, C4), anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, IgG / M anticardiolipina (aCL), e IgG anti-beta2-glicoproteína I (β 2GPI) También se midieron. Los niveles de autoanticuerpos, incluyendo anti-Smith (Sm), anti-ribonucleoproteína (RNP), anti-Ro y anti-Los autoanticuerpos, se evaluaron usando ensayos

inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA). Los anticuerpos anti-nucleosoma y anti-ribosomal P se midieron utilizando un antígeno nuclear extraíble (ENA). La actividad de la enfermedad se evaluó mediante el índice de actividad de la enfermedad del LES (SLEDAI) 2000(21).

Registramos los medicamentos utilizados como terapias de inducción y mantenimiento, así como todos los medicamentos que se tomaron durante > 3 meses antes del inicio de la nefritis lupica, como la hidroxicloroquina (HCQ) y la prednisolona (> 5 mg / día). Revisamos si HCQ se tomó de forma continua (durante > 8 meses del período de seguimiento de 1 año) después del inicio de nefritis lupica. También se revisó el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y / o bloqueadores de los receptores de la angiotensina (ARA II) (que reducen la proteinuria).

Tratamiento y definición de remisión.

El tratamiento de inducción se hizo con esteroides en combinación con inmunosupresores, MMF o CFM. El esquema sugerido de esteroides es metilprednisolona endovenosa 500 mg/día por 3 dosis (1gramo si se demuestra proliferación extracapilar) seguido de prednisolona 0.5 – 1 mg/kg/día en dosis decrecientes. Si se elige MMF la dosis recomendada es de 2 – 3 gramos/ día. Para ciclofosfamida se realizó con dosis fijas 300mg, dosis fija, cada 15 días por 6 dosis (esquema EUROLUPUS)(18, 22).

Las respuestas al tratamiento después de 6 y 12 meses se definieron utilizando los criterios del ensayo clínico ACR 2006(23).

Remisión completa.

Creatinina sérica menor en un 15 % con respecto al valor pretratamiento. IFG mayor a un 15 % pretratamiento si IFG > 60 ml/min o mayor a un 50 % pretratamiento si IFG < 60 ml/min. Proteinuria < a 200 mg/día. Prednisolona < 10 mg día. Sedimento urinario inactivo. Marcadores inmunoserológicos negativos. No síntomas extrarenales de LES. Presión arterial controlada.

Remisión parcial.

Creatinina sérica menor en un 10 % con respecto al pretratamiento. IFG mayor a 10 % con respecto al pretratamiento. IFG mayor a 90 ml/min. Proteinuria < a 500 mg/día. Prednisolona < 10 mg día. Sedimento urinario inactivo. Marcadores inmunoserológicos en Descanso. No síntomas extrarenales de LES. Presión arterial parcialmente controlada.

Refractariedad.

Falla en la reducción de la proteinuria en al menos del 50 % del valor de pretratamiento. Proteinuria mayor a 3 gramos día. Sedimento urinario activo. Actividad inmunoserológica, C3-C4 (consumidos), anti-DNA nativo alto. Deterioro de la función renal. Creatinina up y depuración de creatinina down. Combinación. Presión arterial no controlada.

Recidiva.

Aumento persistente en la proteinuria 0,5-0,1 g / día después de lograr una respuesta completa. Duplicación de la proteinuria con valores superiores a 1,0g / día después de lograr una respuesta parcial. Aumento o recurrencia del sedimento urinario activo que aumenta la hematuria con o sin reaparición de cilindros celulares con o sin un aumento concomitante de proteinuria. Aumento o recurrencia de sedimento urinario activo con un aumento > 25% en la creatinina sérica.

Análisis estadístico: estadística descriptiva, la variables cualitativas se realizo mediante el calculo de frecuencia absolutas y relativas, mientras que las cuantitativas se expresaron con mediana (Me) con rangos inter-cuartilicos (RIC), por la naturaleza no paramétricas de estas variables estimada por la prueba de normalidad de Kolmogrov Smirnov. Para comparar las variables cualitativas entre las cohortes de estudio se utilizó Chi² o test de Fisher, las cuantitativas se utilizo la prueba U de mann Whitney, un valor p<0,05 fue considerado estadísticamente significativo. El análisis de asociación se realizo mediante el cálculo de riesgo

relativo (RR) crudos y ajustados por regresión de poisson con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC 95%).

Resultados:

En el periodo de estudio se identificaron 246 pacientes con nefritis lúpica, de los cuales 168 fueron tratados con micofenolato y 78 con ciclofosfamida, la mediana de edad fue de 37 años en ambos grupos, $p=0,9493$. El sexo femenino fue el más frecuente con 89,9% en el grupo de micofenolato y 87,2% en el grupo de ciclofosfamida, $p=0,5181$. La clase histológica más frecuente en ambos grupos fue la clase IV seguida de la clase III con más del 85%, la mediana de evolución de la patología para ambos grupos fue de 2 años (RIC:1-4). Al evaluar los índices de actividad para el grupo de micofenolato 6(RIC: 3-10) y para el grupo de ciclofosfamida una mediana de 7(RIC: 3-10), $p:0,3950$ (tabla 1).

los índices de cronicidad obtuvieron una mediana de 5(RIC: 2-7) $p:0,5759$. Para el grupo de micofenolato, para el grupo de ciclofosfamida la mediana fue de 4,5(RIC: 2-7), $p:0,5759$. La actividad de nefritis lúpica basal fue de 46,4% en el grupo de micofenolato y en el grupo de ciclofosfamida fue de 52,6%, $p:0,2765$ (tabla 1).

En el primer control los pacientes tuvieron una respuesta completa del 20,8% y el 20,5% para el grupo de ciclofosfamida, $p:0,9688$. La respuesta parcial para el grupo de micofenolato fue de 23,2%, el grupo de ciclofosfamida tuvo una respuesta parcial 19,2%, $p:0,7152$ (tabla 1).

El segundo control el grupo de micofenolato tuvo una respuesta completa del 20,8%. Por su parte el grupo de ciclofosfamida la respuesta completa fue de 20,5%, $p:0,9688$. Respuesta parcial en el segundo control para el grupo de micofenolato fue del 23,2% y en el grupo de ciclofosfamida fue del 19,2%, $p:5445$ (tabla 1).

La frecuencia de infecciones fue de 10,1% en el grupo de micofenolato y para el grupo de ciclofosfamida fue del 15,4%. La infección respiratoria fue de 8,93% en el grupo de micofenolato y de 5,13 en el grupo de ciclofosfamida. Observamos una diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de infecciones urinarias en el grupo de micofenolato tuvieron una frecuencia de 1,2%, el grupo de

ciclofosfamida tuvo una frecuencia de infección urinaria del 10,3% con una p estadísticamente significativa, p: 0,0036 (tabla 1).

La mortalidad para el grupo de micofenolato fue del 14,3% y para el grupo de ciclofosfamida 15,4%, p:0,3820. Las causas de muerte no descritas fue del 12,5% para el grupo de micofenolato y del 10,3% para el grupo de ciclofosfamida. Shock séptico se presentó en el 0,6% en el grupo de micofenolato y de 1,3% en el grupo de ciclofosfamida, p: 0,5268. En el grupo de micofenolato se presentó además 1 caso de parada cardíaca y 1 de edema agudo de pulmón que corresponden a 0,6% para cada uno respectivamente, p:0,5012 (tabla 1).

El análisis de asociación el uso de micofenolato a la respuesta clínica y a la ocurrencia de infecciones y mortalidad en el primer y segundo control no mostro asociación estadísticamente significativa causal ni protectora para ninguno de los desenlaces estudiados, (tabla 2).

Discusión:

El presente estudio no encontró diferencias significativas entre la ciclofosfamida y el micofenolato cuando son utilizados como terapias de inducción de remisión para nefritis lúpica. En otras palabras, Micofenolato mofetilo y ciclofosfamida fueron igualmente efectivos en términos de inducir la remisión en una población colombiana étnicamente homogénea.

De acuerdo con las directrices de tratamiento de la nefritis lúpica propuestas por la ACR, la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) y los Resultados Globales para la Mejora de la Enfermedad Renal (KDIGO)(22, 24-26), en pacientes con nefritis lúpica activa se recomienda un tratamiento con micofenolato mofetilo o ciclofosfamida acompañado de glucocorticoides orales con o sin metilprednisolona al inicio de la terapia de inducción. Estas pautas se basan en ensayos clínicos realizados en otros países y las respuestas al tratamiento varían según la región geográfica, raza y el origen étnico, es importante realizar ensayos controlados aleatorios en población colombiana para obtener pautas significativas. Hasta ahora no sea comparado la eficacia y la seguridad de la ciclofosfamida y el micofenolato como terapias de inducción de remisión en Colombia. Si bien nuestro

trabajo fue de carácter retrospectivo, este informe es el primero en comparar la efectividad de ciclofosfamida y micofenolato mofetilo en pacientes con nefritis lúpica en la costa atlántica colombiana. Creemos que nuestros resultados podrían guiar el manejo de los pacientes con nefritis lúpica en nuestra región.

Encontramos que micofenolato mofetil y ciclofosfamida fueron igualmente efectivos cuando se utilizaron como terapia de inducción de remisión para el tratamiento de nefritis lúpica activa, nuestros resultados son consistentes con otros estudios. El primer estudio que demostró la superioridad de la terapia inmunosupresora en comparación con los glucocorticoides solos tuvo una asignación al azar en cinco grupos: prednisolona a dosis altas, ciclofosfamida participaron 111 pacientes, principalmente de clase IV o nefritis lúpica membranoproliferativa, que fueron asignados al azar a uno de cinco grupos: (1) prednisona en dosis altas solamente; (2) CYC oral; (3) oral azatioprina (AZA); (4) CYC oral y AZA; y (5) IV CYC, dosificado de 0.5 a 1 g / m² cada 3 meses. Todos los grupos CYC y AZA recibieron además prednisona en dosis bajas. La terapia se continuó durante un mínimo de 18 meses después de completar el tratamiento. Remisión o hasta completar 4 años. Después de un período de 5 años de observación, los pacientes que recibieron dosis altas de prednisona por vía oral tuvieron menos probabilidad los demás grupos de preservar la función renal. Después de una mediana de seguimiento de 7 años. Período, la terapia con IV CYC logró resultados renales significativamente mejores en comparación con prednisona oral en general, especialmente entre un subgrupo de pacientes de alto riesgo caracterizados por fibrosis o glomeruloesclerosis en biopsia renal(27).

En otro ensayo patrocinado por el instituto nacional de salud(NIH) donde se evaluó los resultados renales en pacientes que recibieron cursos prolongados de metilprednisolona IV y ciclofosfamida IV con una asignación al azar de 82 pacientes, la mayoría de raza blanca, con hematuria, al menos 1gr de proteinuria y un promedio de creatinina sérica de 1,6 a 2mg/dl, los cuales se asignaron a 1 de 3 grupos de tratamiento todos acompañados de prednisolona; 1) 12 infusiones mensuales de metilpredinoslona iv, 2) 6 infusiones mensuales ciclofosfamida

seguido de infusiones trimestrales durante un total de dos años y 3) terapia combinada. Después de un periodo de seguimiento mínimo de 5 años, las tasas de remisión renal fueron significativamente más altas en los grupos de ciclofosfamida IV (62%) y de terapia combinada (85%) que en el grupo de metilprednisolona IV (29%)(28). Los resultados de la base de datos de Cochrane de 2004 que incluyó 25 ensayos clínicos y un total de 915 pacientes con nefritis lúpica proliferativa activa apoyó aún más la eficacia de ciclofosfamida en la preservación de la función renal en comparación con los esteroides solos(29).

Las dosis y la duración del tratamiento con ciclofosfamida se abordaron en el ensayo euro-lupus, el cual incluyó 90 pacientes con nefritis lúpica proliferativa, la mayoría de raza blanca con niveles basales de creatinina normales. A los participantes se le administró una dosis alta de ciclofosfamida IV (0.5mg/m² mensuales durante 6 meses y luego dos dosis adicionales trimestrales) o dosis bajas (500mg cada 2 semanas para un total de 6 dosis), además de un pulso de esteroides seguido de prednisolona crónica vía oral, una vez lograda la remisión renal ambos grupos recibieron azatioprina como terapia de mantenimiento hasta 30 meses después del inicio del tratamiento. Con una mediana de observación de 41 meses, se encontró que ciclofosfamida IV en dosis bajas era igual de eficaz que las dosis altas para inducir remisión renal(71% vs 54% respectivamente)(30).

A pesar de los beneficios evidentes de la terapia con ciclofosfamida las toxicidades demostradas en los diferentes estudios como infección e infertilidad, sigue siendo una preocupación particularmente en los pacientes jóvenes, llevo a los investigadores en Hong Kong a realizar un ensayo clínico prospectivo aleatorizado que comparó la eficacia y los efectos secundarios de ciclofosfamida, micofenolato mofetilo y prednisolona, el estudio incluyó 42 pacientes con nefritis lúpica proliferativa difusa, aleatorizados en a prednisolona y micofenolato mofetilo durante 12 meses(2gr/d 6 meses, luego 1gr/día 6 meses) o prednisolona y ciclofosfamida oral durante 6 meses, seguido de prednisolona y azatioprina durante 6 meses(ciclofosfamida 2.5mg/kg/d, luego azatioprina 1.5mg/kg/d) demostrando una eficacia similar que ciclofosfamida(micofenolato mofetilo 81% remisión completa frente a ciclofosfamida más azatioprina 76% remisión completa)

con una menor tasa de infecciones en el grupo de micofenolato 19% versus 33% en el grupo de ciclofosfamida, además, este último grupo registro otros eventos adversos como amenorrea(23%), caída del cabello(19%) y muerte (10%)(31).

También se comparó micofenolato mofetil con ciclofosfamida para el tratamiento de inducción en nefritis lúpica proliferativa en un ensayo multicéntrico en los estados unidos, el cual fue diseñado como un estudio de no inferioridad de etiqueta abierta(dosis inicial 1gr/d, aumentado a 3gr/d) en comparación con ciclofosfamida IV mensual(dosis inicial 0.5g/m²) similar al euro-lupus nefritis trials, en total participaron 140 pacientes predominantemente mujeres con función renal conservada; sin embargo, más de la mitad de los pacientes en ambos brazos de tratamiento eran afroamericanos, después de un 24 semanas de terapia de inducción, los pacientes asignados al grupo de micofenolato mofetil lograron mayor número de remisión completa en comparación con el grupo de ciclofosfamida(22.5% versus 6%) lo que llevo a una tasa de remisión total significativamente más alta(MMF51% vs CYC 30%) pero no hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de supervivencia renal o general entre los grupos en el seguimiento a 3 años(32).

El ensayo aspreva lupus management se realizó poco después para responder la pregunta si micofenolato mofetil era superior a ciclofosfamida en el esquema de inducción, fue un ensayo multinacional con asignación al azar de 370 pacientes con nefritis lúpica clase III, IV y V para recibir micofenolato (hasta 3gr/d) o ciclofosfamida mensual (hasta 1gr/m²), los pacientes inscritos fueron de mayor diversidad racial y étnicamente en comparación con los ensayos anteriores, un tercio de la población fue clasificada como asiática, un tercio hispana y el 40% como blanca, el 18% de los pacientes tenían una tasa de filtración glomerular inferior a 60ml/min, 9% con filtrado glomerular inferior a 30ml/min. Después de 24 semanas de terapia de inducción, ambos grupos demostraron similares tasas de respuesta renal, que fue evaluada específicamente por el grado de reducción de proteinuria y estabilización o mejora de la creatinina sérica (tasa de respuesta MMF 56% vs CYC 53%). Sin embargo, si hubo diferencia en la respuesta al

tratamiento en pacientes no blancos y pacientes no asiáticos (MMF60% vs CYC 38,5%). Otro dato importante de este estudio es que las tasas de respuesta fueron igualmente bajas para ambos grupos en pacientes con filtrado glomerular inferior a 30ml/min (MMF 20% vs CYC 17%) con un aumento en la presentación de eventos adversos con respecto a la población general(52% vs 25%) lo que lleva a evaluar una relación riesgo beneficio en el tratamiento de pacientes que presenten insuficiencia renal grave(33, 34).

El tratamiento de mantenimiento en nefritis lúpica está encaminado a lograr una remisión completa en pacientes que solo tuvieron remisión parcial con terapia de inducción y para prevenir recaídas. Los ciclos cortos de ciclofosfamida se asocian con mayor riesgo de recaídas(35). En un estudio de la universidad de miami para terapia de mantenimiento donde se incluyeron 49 pacientes con nefritis lúpica los cuales recibieron terapia de inducción con ciclofosfamida IV (0.5-1gr/m²) por 4 a 7 meses y luego fueron aleatorizados para recibir infusiones trimestrales de ciclofosfamida IV, micofenolato mofetil oral (500mg-3gr/d) o azatioprina(1-3mg/kg/día) más esteroides en dosis bajas con un periodo de mantenimiento de 1 a 3 años, con una población racialmente diversa y también hubo insuficiencia renal basal entre los pacientes de estudio, con un valor medio de creatinina 1.6mg/dl. Al finalizar el estudio se encontró que la terapia de mantenimiento con micofenolato mofetil y azatioprina son superiores a ciclofosfamida con una tasa de supervivencia renal sin recaída superior para micofenolato mofetil(MMF 95%, CYC 74%, AZA 80%)con una menor proporción de efectos adversos para micofenolato mofetil y azatioprina(36).

El ensayo MAITAIN se encargó de comparar la eficacia para la terapia de mantenimiento entre micofenolato mofetil y azatioprina, estudio que incluyó 105 pacientes los cuales fueron tratados con ciclofosfamida IV y esteroides de acuerdo con el protocolo de euro-lupus y luego aleatorizados para recibir micofenolato mofetil (dosis total 3gr/d) o azatioprina (2mg/kg/d), después de un seguimiento a 5 años no hubo diferencia en el punto final primario que fue el momento de la exacerbación renal(MMF 19%, AZA 25%) tasas de eventos adversos similares.

Con la dificultad que fue una población predominantemente blanca con tasa de filtrado glomerular preservada lo que limita su aplicación generalizada(37).

El ensayo ALMS publicado en 2011, que asignó al azar 227 pacientes que completaron la fase de inducción para recibir micofenolato mofetil (2gr/d) o azatioprina (2mg/kg/d) con esteroides a dosis bajas, a los 36 meses de terapia de mantenimiento se encontró que micofenolato mofetil era superior a azatioprina con respecto al punto final primario de mortalidad, falla renal crónica, duplicación de creatinina sérica, crisis o utilización de terapia de rescate(índice de riesgo, 0.44; intervalo de confianza del 95%, 0,25-0,77;P5.0003) con tiempos más largos para crisis y terapia de rescate con micofenolato mofetil(índice de riesgo, <1.00; P<0.05), estos beneficios fueron encontrados independientemente de las características del paciente y tipo de inducción recibida(38). Estos dos estudios favorecen la utilización de micofenolato mofetilo como la terapia de elección de mantenimiento. Sin embargo, al ser analizados en un metaanálisis con estudios anteriores este beneficio fue disminuido(39, 40), lo que deja ver que se deben extender los periodos de seguimiento de estos estudios para determinar el manejo óptimo de pacientes con nefritis lúpica proliferativa.

El presente estudio sugiere además, que se debe tener especial cuidado en los pacientes que reciben ciclofosfamida, dado que encontramos como resultado una mayor frecuencia de infecciones en este grupo de pacientes. Micofenolato se convierte en una opción real en estos pacientes y en pacientes que estén en edad fértil al no producir toxicidad gonadal.

El desarrollo de nuevas terapias en nefritis lúpica se ha dado debido a que hasta un 30% de los pacientes con nefritis lúpica progresan a enfermedad renal crónica en estadio terminal^{7.26}. las terapias novedosas incluyen agentes inmunosupresores y biológicos traídos de su utilidad en otras enfermedades y nuevos tratamientos dirigidos anti-lupus.

Las células B se han implicado en la lesión inflamatoria que caracteriza a la nefritis lúpica, se está investigando la eficacia de la terapia dirigida a este tipo de

células(41). El ensayo LUNAR que incluyo 140 pacientes con nefritis lúpica de clase III o IV para recibir micofenolato mofetil y corticoides con o sin rituximab, un anticuerpo monoclonal anti CD20, en el seguimiento de 52 semanas no hubo diferencias estadísticamente significativas, pero para el grupo de rituximab tubo mejoría mayor en los marcadores de enfermedad serológica, incluidos los niveles séricos de complemento y anti-dsDNA(42).

En este momento se encuentra en curso el estudio RING el cual evaluara rituximab como terapia de rescate en pacientes que no lograron una remisión completa con la terapia convencional (identificador: NCT01673295). Y el estudio con obinutuzumab que será seguimiento a 52 semanas para evaluación de la remisión renal completa (identificador: NCT02550652).

Belimumab un fármaco bloqueador del factor activador de células B (BAFF)(43). En un ensayo clínico aleatorizado de fase 3 que incluyo 819 pacientes con LES mostraron tendencia hacia la reducción de la insuficiencia renal y mayores tasas de reducción de la insuficiencia renal en la observación a 52 semanas particularmente en pacientes que recibían micofenolato mofetil(44). Sin embargo, otro fármaco de la misma familia tabalumab, no mejoro los resultados renales cuando se agregó a terapia estándar en el mismo periodo de observación en dos ensayos clínicos aleatorizados de fase 3. Blisbimod no alcanzo su eficacia en el punto de seguridad primaria, pero se asoció con mejoría de proteinuria y reducción exitosa del uso de corticoides³⁴. En este momento se encuentra en curso el ensayo BLISS-NL el cual examinara los resultados de belimumab en el tratamiento de inducción o placebo tanto en terapia de inducción como de mantenimiento en un periodo de observación de 2 años (identificador: NCT01639339)(45). Finalmente el estudio CALIBRATE evaluará la eficacia de administración conjunta de ciclofosfamida más rituximab seguido de belimumab(identificador: NCT02260934) los cuales están justificados en que se cree que cuando hay un agotamiento de células B el aumento de los niveles de células B, un aumento en los niveles de BAFF promueve la producción de células B reactivas(46, 47).

Hasta ahora la terapia preferida sigue siendo micofenolato mofetilo o ciclofosfamida seguido de azatioprina o micofenolato mofetilo a dosis más bajas, las nuevas terapias necesitan un enfoque más individualizado y debe ir encaminado al bloqueo de las vías moleculares que impulsan la inflamación crónica y secuelas en nefritis lúpica(19).

Conclusiones:

En conclusión, encontramos que la efectividad y seguridad de micofenolato a los 6 y 12 meses no difirió de la de la ciclofosfamida cuando los fármacos se utilizaron como tratamientos de inducción de nefritis lúpica en pacientes de la región caribe. Tanto ciclofosfamida como micofenolato mofetilo se pueden utilizar para la terapia de remisión en nefritis lúpica. Hay que tener especial cuidado al tratar la nefritis lúpica con ciclofosfamida por un potencial riesgo de infección urinaria.

TABLAS

Tabla 1. Comparación de las características y evolución de los pacientes con nefritis lúpica estratificado por cohortes de estudio.

	Micofenolato N=168 n (%)	Ciclofosfamida N=78 n (%)	Valor p
Edad	37,0 (29,5 – 46,1)	37,4 (27,4 – 50,7)	0,9493
Sexo			
M	17(10,12)	10 (12,8)	0,5281
F	151(89,9)	68 (87,2)	
Clase histológica			
I	0	2 (2,6)	0,0996
II	7(4,2)	6 (6,4)	0,3572
III	31(18,4)	12 (15,4)	0,6131
IV	125(74,4)	57 (73,1)	0,9212
V	5 (3,0)	2 (2,6)	
VI			
Evolución en años Me (RIC)	2 (1 - 4)	2 (1 - 4)	0,3778
Índices			
Actividad	6 (3 - 10)	7 (3 - 10)	0,3950

Cronicidad	5 (2,0 – 7,0)	4,5 (2,0 – 7,0)	0,5759
Actividad Nefritis Lúpica Basal	78(46,4)	41(52,6)	0,2765
Respuesta en primer control	78(46,4)	41(52,6)	0,2765
Completa	46(27,4)	25(32,5)	0,3798
Parcial	32(19,1)	16(20,5)	0,7152
Respuesta en segundo control	74(44,1)	31(39,7)	0,6340
Completa	35(20,8)	16(20,5)	0,9688
Parcial	39(23,2)	15(19,2)	0,5445
Infección	17(10,1)	12(15,4)	0,2333
IRA	15(8,93)	4(5,13)	0,4419
IVU	2(1,2)	8(10,3)	0,0036
Mortalidad	24(14,3)	8(10,3)	0,3820
No descrito	21(12,5)	7(9,0)	0,4178
Shock séptico	1(0,6)	1(1,3)	0,5268
Edema Agudo de pulmón	1(0,6)	0 (0,0)	0,5012
Paro cardiorespiratorio	1(0,6)	0 (0,0)	0,5012

Tabla 2. Asociación de uso de micofenolato a respuesta

Respuesta en primer control	0,88	0,68 – 1,15
Completa	0,85	0,57 – 1,28
Parcial	0,93	0,54 – 1,59
Respuesta en segundo control	1,11	0,80 – 1,53
Completa	1,01	0,60 – 1,72
Parcial	1,20	0,71 – 2,05
Infección	0,66	0,33 – 1,31
IRA	0,23	0,04 – 1,24
IVU	0,87	0,38 – 1,97
Mortalidad	1,39	0,66 – 2,96

BIBLIOGRAFIA.

1. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on lupus nephritis. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2017;12(5):825-35.

2. Anders H-J, Rovin B. A pathophysiology-based approach to the diagnosis and treatment of lupus nephritis. *Kidney international*. 2016;90(3):493-501.
3. Ståhl-Hallengren C, Jönsen A, Nived O, Sturfelt G. Incidence studies of systemic lupus erythematosus in Southern Sweden: increasing age, decreasing frequency of renal manifestations and good prognosis. *The Journal of rheumatology*. 2000;27(3):685-91.
4. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of 1,000 patients. *European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Medicine*. 1999;78(3):167-75.
5. Mok C, Lee K, Ho C, Lau C, Wong R. A prospective study of survival and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus in a southern Chinese population. *Rheumatology*. 2000;39(4):399-406.
6. Cameron JS. Lupus nephritis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1999;10(2):413-24.
7. Fiehn C, Hajjar Y, Mueller K, Waldherr R, Ho A, Andrassy K. Improved clinical outcome of lupus nephritis during the past decade: importance of early diagnosis and treatment. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003;62(5):435-9.
8. Moroni G, Pasquali S, Quaglini S, Banfi G, Casanova S, Maccario M, et al. Clinical and prognostic value of serial renal biopsies in lupus nephritis. *American journal of kidney diseases*. 1999;34(3):530-9.
9. Petri M, Kasitanon N, Lee SS, Link K, Magder L, Bae SC, et al. Systemic lupus international collaborating clinics renal activity/response exercise: development of a renal activity score and renal response index. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2008;58(6):1784-8.
10. Wakasugi D, Gono T, Kawaguchi Y, Hara M, Koseki Y, Katsumata Y, et al. Frequency of class III and IV nephritis in systemic lupus erythematosus without clinical renal involvement: an analysis of predictive measures. *The Journal of rheumatology*. 2012;39(1):79-85.
11. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004;15(2):241-50.
12. Bihl GR, Petri M, Fine DM. Kidney biopsy in lupus nephritis: look before you leap. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006;21(7):1749-52.
13. Mittal B, Rennke H, Singh AK. The role of kidney biopsy in the management of lupus nephritis. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2005;14(1):1-8.
14. Faurschou M, Starklint H, Halberg P, Jacobsen S. Prognostic factors in lupus nephritis: diagnostic and therapeutic delay increases the risk of terminal renal failure. *The Journal of rheumatology*. 2006;33(8):1563-9.
15. Szeto C-C. Urine miRNA in nephrotic syndrome. *Clinica Chimica Acta*. 2014;436:308-13.
16. Abujam B, Cheekatla S, Aggarwal A. Urinary CXCL-10/IP-10 and MCP-1 as markers to assess activity of lupus nephritis. *Lupus*. 2013;22(6):614-23.
17. Soliman S, Mohan C. Lupus nephritis biomarkers. *Clinical Immunology*. 2017;185:10-20.

18. Yokoyama H, Wada T, Hara A, Yamahana J, Nakaya I, Kobayashi M, et al. The outcome and a new ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis in Japanese. *Kidney international*. 2004;66(6):2382-8.
19. Meliambro K, Campbell KN, Chung M. Therapy for Proliferative Lupus Nephritis. *Rheumatic Disease Clinics*. 2018;44(4):545-60.
20. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1997;40(9):1725-.
21. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *The Journal of rheumatology*. 2002;29(2):288-91.
22. Bertias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(11):1771-82.
23. Liang MH, Schur PH, Fortin P, St. Clair EW, Balow JE, Costenbader K, et al. The American College of Rheumatology response criteria for proliferative and membranous renal disease in systemic lupus erythematosus clinical trials. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2006;54(2):421-32.
24. Austin III HA, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TA, Kullick ME, Klippel JH, et al. Prognostic factors in lupus nephritis: contribution of renal histologic data. *The American journal of medicine*. 1983;75(3):382-91.
25. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis care & research*. 2012;64(6):797-808.
26. Radhakrishnan J, Cattran DC. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide) lines—application to the individual patient. *Kidney international*. 2012;82(8):840-56.
27. HA III A. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med*. 1986;314:614-9.
28. Gourley MF, Austin III HA, Scott D, Yarboro CH, Vaughan EM, Muir J, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis: a randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine*. 1996;125(7):549-57.
29. Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, Chadban SJ, Kerr PG, Atkins RC. Treatment for lupus nephritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004(1).
30. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido EdR, Danieli MG, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis & Rheumatism*. 2002;46(8):2121-31.
31. Chan TM, Li FK, Tang CS, Wong RW, Fang GX, Ji YL, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(16):1156-62.

32. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(21):2219-28.
33. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;20(5):1103-12.
34. Walsh M, Solomons N, Lisk L, Jayne DR. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis with poor kidney function: a subgroup analysis of the Aspreva Lupus Management Study. *American journal of kidney diseases*. 2013;61(5):710-5.
35. Boumpas DT, Austin III H, Balow J, Vaughan E, Yarboro C, Klippel J, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *The Lancet*. 1992;340(8822):741-5.
36. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O'nan P, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(10):971-80.
37. Houssiau FA, D'cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Petrovic R, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(12):2083-9.
38. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(20):1886-95.
39. Feng L, Deng J, Huo DM, Wu QY, Liao YH. Mycophenolate mofetil versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis: A meta-analysis. *Nephrology*. 2013;18(2):104-10.
40. Tian SY, Feldman BM, Beyene J, Brown PE, Uleryk EM, Silverman ED. Immunosuppressive therapies for the maintenance treatment of proliferative lupus nephritis: a systematic review and network metaanalysis. *The Journal of rheumatology*. 2015;42(8):1392-400.
41. Chang A, Henderson SG, Brandt D, Liu N, Guttikonda R, Hsieh C, et al. In situ B cell-mediated immune responses and tubulointerstitial inflammation in human lupus nephritis. *The Journal of Immunology*. 2011;186(3):1849-60.
42. Reddy V, Klein C, Isenberg DA, Glennie MJ, Cambridge G, Cragg MS, et al. Obinutuzumab induces superior B-cell cytotoxicity to rituximab in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patient samples. *Rheumatology*. 2017;56(7):1227-37.
43. Cancro MP, D'Cruz DP, Khamashta MA. The role of B lymphocyte stimulator (BLyS) in systemic lupus erythematosus. *The Journal of clinical investigation*. 2009;119(5):1066-73.
44. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 2011;63(12):3918-30.
45. Merrill JT, Shanahan WR, Scheinberg M, Kalunian KC, Wofsy D, Martin RS. Phase III trial results with blisibimod, a selective inhibitor of B-cell activating factor, in subjects with systemic lupus erythematosus (SLE): results from a randomised,

double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(6):883-9.

46. Pollard RP, Abdulahad WH, Vissink A, Hamza N, Burgerhof JG, Meijer JM, et al. Serum levels of BAFF, but not APRIL, are increased after rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: data from a placebo-controlled clinical trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(1):146-8.

47. Tsuiji M, Yurasov S, Velinzon K, Thomas S, Nussenzweig MC, Wardemann H. A checkpoint for autoreactivity in human IgM⁺ memory B cell development. *Journal of Experimental Medicine*. 2006;203(2):393-400.