



**UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA DE MEDICINA**

**TEMA:**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO DE  
MANTENIMIENTO CON SALES DE MICOFENOLATO EN  
NEFRITIS LUPICA EN EL HOSPITAL TEODORO MALDONADO  
CARBO.**

**AUTOR (A):**

**Borja Mancheno, Alexandra Saray  
Mayorga Cordova, Krystel Nicolle**

**Trabajo de Titulación previo a la Obtención del Título de:  
MEDICO**

**TUTOR:**

**Vásquez Cedeño, Diego Antonio Dr. M.SC**

**Guayaquil, Ecuador  
2015**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA DE MEDICINA**

## **CERTIFICACIÓN**

Certificamos que el presente trabajo fue realizado en su totalidad por **Alexandra Saray, Borja Mancheno y Krystel Nicolle Mayorga Cordova**, como requerimiento parcial para la obtención del Título de **Médico**.

**TUTOR (A)**

**OPONENTE**

---

**Dr. Diego Antonio Vásquez  
Cedeño, M. SC**

---

**Dr. Roberto Leonardo Briones  
Jiménez, M. SC**

**DECANO(A)/  
DIRECTOR(A) DE CARRERA**

**COORDINADOR(A) DE ÁREA  
/DOCENTE DE LA CARRERA**

---

**Dr. Gustavo Omar Ramírez Amat**

---

**Dr. Diego Antonio Vásquez Cedeño**

**Guayaquil, a los 23 del mes de Octubre del año 2015**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA DE MEDICINA**

## **DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD**

Yo, **Alexandra Saray Borja Mancheno**

### **DECLARO QUE:**

El Trabajo de Titulación **Eficacia y seguridad del tratamiento de mantenimiento con sales de micofenolato en Nefritis Lupica en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo** previo a la obtención del Título **de Médico**, ha sido desarrollado en base a una investigación exhaustiva, respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan al pie de las páginas correspondientes, cuyas fuentes se incorporan en la bibliografía.

Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance científico del Trabajo de Titulación referido.

**Guayaquil, a los 23 del mes de Octubre del año 2015**

**EL AUTOR (A)**

---

**Alexandra Saray Borja Mancheno**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA DE MEDICINA**

## **DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD**

Yo, **Krystel Nicolle Mayorga Cordova**

### **DECLARO QUE:**

El Trabajo de Titulación **Eficacia y seguridad del tratamiento de mantenimiento con sales de micofenolato en Nefritis Lupica en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo** previo a la obtención del Título **de Médico**, ha sido desarrollado en base a una investigación exhaustiva, respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan al pie de las páginas correspondientes, cuyas fuentes se incorporan en la bibliografía.

Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance científico del Trabajo de Titulación referido.

**Guayaquil, a los 23 del mes de Octubre del año 2015**

**EL AUTOR (A)**

---

**Krystel Nicolle Mayorga Cordova.**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA DE MEDICINA

## AUTORIZACIÓN

Yo, **Alexandra Saray Borja Mancheno**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación: **Eficacia y seguridad del tratamiento de mantenimiento con sales de micofenolato en Nefritis Lupica en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

**Guayaquil, a los 23 del mes de Octubre del año 2015.**

**EL (LA) AUTOR(A):**

---

**Alexandra Saray Borja Mancheno.**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA DE MEDICINA**

## **AUTORIZACIÓN**

**Yo, Krystel Nicolle Mayorga Cordova**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación: **Eficacia y seguridad del tratamiento de mantenimiento con sales de micofenolato en Nefritis Lupica en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

**Guayaquil, a los 23 del mes de Octubre del año 2015**

**EL (LA) AUTOR(A):**

---

**Krystel Nicolle Mayorga Cordova.**

## **AGRADECIMIENTO**

**QUIERO EXPRESAR MI PROFUNDO AGRADECIMIENTO A TODAS LAS PERSONAS QUE HICIERON POSIBLE LA REALIZACION DE ESTE TRABAJO DE INVESTIGACION, EN ESPECIAL AL DR. CARLOS ORELLANA ORELLANA QUE CON DEDICACION Y PACIENCIA ME GUIO, ORIENTO Y SUPERVISO LA REALIZACION DEL MISMO.**

**ALEXANDRA BORJA MANCHENO**

## **AGRADECIMIENTO**

**AGRADEZCO EN PRIMER LUGAR A DIOS PORQUE TODO LO QUE TENGO EN LA VIDA ES GRACIAS A SU INFINITA BENDICIÓN; A MI FAMILIA POR SIEMPRE ESTAR PRESENTE; A MI PADRE QUE ES PARA MÍ UN EJEMPLO DE PERSEVERANCIA; A MI MADRE UN EJEMPLO A SEGUIR, SIEMPRE CON UNA PALABRA DE ALIENTO Y UNA SOLUCIÓN A TODO INCONVENIENTE, LE AGRADEZCO INFINITAMENTE POR ESTAR APOYÁNDOME DURANTE TODA LA CARRERA; A MIS ABUELOS, LOS QUE ESTÁN Y LOS QUE NO ESTÁN POR SIEMPRE DARME ESE CONSEJO SABIO QUE SOLO UN ABUELO SABE DAR; A MIS HERMANOS, TÍOS, PRIMOS Y AMIGOS DEL ALMA QUE DE ALGUNA U OTRA MANERA HICIERON DE MI EXPERIENCIA UNIVERSITARIA ALGO INCREÍBLE E INOLVIDABLE. UN AGRADECIMIENTO ESPECIAL A MI COMPAÑERA DE TESIS, COLEGA Y AMIGA ALEXANDRA BORJA POR ESTAR PRESENTE EN MI VIDA SIEMPRE CON MUCHO AMOR.**

**“DIOS NO NOS PONE EN EL CAMINO A LAS PERSONAS QUE QUEREMOS, ÉL NOS CRUZA EN LA VIDA CON PERSONAS QUE NECESITAMOS, PARA AYUDARTE, PARA HERIRTE, PARA DEJARTE Y PARA AMARTE Y HACERTE LA PERSONA QUE ESTABAS DESTINADA A SER” – ANONIMO.**

**GRACIAS TOTALES.**

**KRYSTEL MAYORGA CORDOVA**

## **DEDICATORIA**

**A DIOS QUE HA SIDO MI GUÍA Y MI FORTALEZA DURANTE ESTE LARGO CAMINO, A MIS PADRES ALEXANDRA Y CARLOS QUE ME SUPIERON GUIAR, ACONSEJAR PARA ASÍ CUMPLIR MI SUEÑO, MIS HERMANOS ISAAC, JOSUE Y VIVIANA POR SU AMOR Y APOYO INCONDICIONAL DURANTE TODOS ESTOS AÑOS.**

**ALEXANDRA BORJA MANCHENO**

## **DEDICATORIA**

**DEDICO ESTE TRABAJO A MI ABUELO JOAQUÍN, UN SER HUMANO TAN FUERTE, TAN AMABLE, TAN DULCE Y TAN INTELIGENTE. ME ENCANTARÍA QUE ESTÉS AQUÍ PARA QUE VEAS A DONDE HE LLEGADO, SÉ QUE SERIAS MI FAN NÚMERO UNO. TE AMO Y TE EXTRAÑO, NOS VEMOS PRONTO.**

**TU GALENO.**

**KRYSTEL MAYORGA CORDOVA.**

## **TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN**

---

DR. DIEGO ANTONIO VASQUEZ CEDEÑO M. SC  
PROFESOR GUÍA Ó TUTOR

---

DR. GUSTAVO OMAR RAMIREZ AMAT  
DECANO O DIRECTOR DE CARRERA

---

DR. DIEGO ANTONIO VASQUEZ CEDEÑO M. SC  
COORDINADOR DEL ÁREA O DOCENTE DE LA CARRERA

---

DR. ROBERTO LEONARDO BRIONES JIMENEZ M. SC  
OPONENTE



**UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA DE MEDICINA**

**CALIFICACIÓN**

---

DR. DIEGO ANTONIO VASQUEZ CEDEÑO M. SC  
PROFESOR GUÍA Ó TUTOR

---

DR. GUSTAVO OMAR RAMIREZ AMAT  
DECANO O DIRECTOR DE CARRERA

---

DR. DIEGO ANTONIO VASQUEZ CEDEÑO M. SC  
COORDINADOR DEL ÁREA O DOCENTE DE LA CARRERA

---

DR. ROBERTO LEONARDO BRIONES JIMENEZ M. SC  
OPONENTE

# ÍNDICE GENERAL

<b>Contenido</b>	
INTRODUCCIÓN .....	1
CAPITULO I .....	3
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO .....	3
CAPITULO II .....	4
NEFRITIS LUPICA .....	4
CLINICA Y CLASIFICACION HISTOLOGICA. ....	5
TRATAMIENTO.....	7
CAPITULO III .....	13
METODOLOGIA.....	13
Diseño del estudio .....	13
Criterios de inclusión del estudio.....	13
Criterios de exclusión del estudio .....	13
Variables .....	14
Objetivo General .....	14
Objetivos Específicos .....	15
Análisis Estadístico .....	15
RESULTADOS.....	16
DISCUSION.....	17
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	18
BIBLIOGRAFÍA.....	20
GLOSARIO .....	22

# ÍNDICE DE TABLAS

## Contenido

<i>Tabla 1.-</i> Parámetros de remisión completa y parcial de la NL.....	23
<i>Tabla 2.-</i> Factores demográficos .....	23
<i>Tabla 3.-</i> Frecuencia de comorbilidades asociadas. ....	24
<i>Tabla 4.-</i> Frecuencia de efectos colaterales de las sales de micofenolato. ....	24
<i>Tabla 5.-</i> Eficacia del tratamiento con sales de micofenolato. ....	25
<i>Tabla 6.-</i> Frecuencia de acuerdo a la clase histológica .....	25

# ÍNDICE DE GRÁFICOS

## Contenido

Grafico 1: Frecuencia de Nefritis Lupica de acuerdo a la edad .....	26
Grafico 2: Frecuencia de sales de micofenolato .....	26
Grafico 3: Frecuencia de comorbilidades asociadas.....	27
Grafico 4: Frecuencia de Efectos colaterales de las sales de micofenolato .....	27
Grafico 5: Eficacia de las sales de micofenolato.....	28
Grafico 6: Frecuencia de clases histológicas de NL .....	28

## RESUMEN

**Antecedentes:** El Lupus Eritematoso Sistémico (LES), es una enfermedad crónica autoinmune multisistémica, la afección renal se conoce como nefritis lupica (NL) y está asociado con una morbilidad y mortalidad elevada. El tratamiento se base en dos etapas; el tratamiento de inducción y de mantenimiento. El objetivo en cuanto al tratamiento es conseguir la remisión de la enfermedad y evitar el desarrollo de enfermedad renal crónica. **Objetivo:** Establecer la eficacia y seguridad de las sales de micofenolato en el tratamiento de mantenimiento en pacientes con nefritis lupica. **Método:** Se realizo un estudio, prospectivo, transversal, analítico y explicativo que utilizo una muestra de 58 pacientes (48 mujeres y 10 hombres con una media de  $34.7 \pm 13,1$ ), con nefritis lupica, atendidos durante enero 2015 – junio 2015, que fueron tratados con sales de micofenolato. Se valoraron las diferencias analíticas y la eficacia del fármaco después de la instauración del tratamiento de inducción.

**Resultados:** La eficacia de las sales de micofenolato se encontró que un 69% (n=40) de los pacientes alcanzaron la remisión completa, 19% (n=11) alcanzaron la remisión parcial de la enfermedad y 12% (n=7) fueron refractarios al tratamiento (p=0,03) **Conclusiones:** Se evidenció mejoría en clínica y valores analíticos posterior al tratamiento con sales de micofenolato. El uso de sales de micofenolato tiene impacto positivo y debe ser opción a considerar en pacientes con nefritis lupica.

**Palabras Claves:** Lupus eritematoso sistémico, nefritis lupica, sales de micofenolato, micofenolato de mofetil, micofenolato sódico, enfermedad renal crónica.

## ABSTRACT

**Background:** Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic multisystemic autoimmune disease, kidney disease known as lupus nephritis (NL) is associated with a high morbidity and mortality. The treatment itself is based on two stages; induction treatment and maintenance. The treatment target is to achieve remission and to prevent the development of chronic kidney disease. **Objective:** To establish the efficacy and safety of mycophenolate sales maintenance treatment in patients with lupus nephritis. **Method:** This is a prospective, transversal, analytical and explanatory study which used a sample of 58 patients (48 women and 10 men with a mean of  $34.7 \pm 13.1$ ) with lupus nephritis, conducted during January 2015 - June 2015, patients treated with mycophenolate sales. Differences analytical and efficacy of the drug after the establishment of induction therapy were assessed. **Results:** The efficacy of mycophenolate sales was found that 69% (n = 40) of patients achieved complete remission, 19% (n = 11) achieved partial remission and 12% (n = 7), were refractory to treatment (p = 0.03) **Conclusions:** Improvement was demonstrated in clinical and post-treatment values with sales of mycophenolate. The use of mycophenolate sales have positive impact option and should be considered in patients with lupus nephritis.

### Keywords:

Systemic Lupus Erythematosus, Nephritis Lupus, mycophenolate mofetil, mycophenolate sodium, chronic kidney disease.

## INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica de naturaleza autoinmune y de etiología desconocida que afecta primordialmente a mujeres en edad reproductiva, caracterizada por afectación de múltiples órganos y sistemas y por la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA).<sup>2,3,5</sup>

En Estados Unidos aproximadamente el 35% de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistemico (LES) presentan evidencia clínica al momento del diagnóstico, con un valor estimado al 50 – 60 % de desarrollar nefritis en los primeros 10 años de la enfermedad.<sup>1,4</sup>

No se conocen reportes de datos estadísticos en Ecuador acerca de esta enfermedad.

La prevalencia de nefritis lupica es significativamente elevada en Afroamericanos e Hispánicos en comparación con los caucásicos y está asociado con un incremento en la morbilidad y mortalidad de los pacientes.<sup>5</sup>

El Colegio Americano de Reumatología (ACR), publicó en 1999 la guía de manejo de la nefritis lupica, diseñada primordialmente en la educación primaria. El manejo terapéutico está basado en pulsos de glucocorticoides seguido por alta dosis de glucocorticoides e inmunosupresores como la ciclofosfamida, azatriopina o ciclosporina A. Esta terapia está asociada a una respuesta lenta, recaídas en el tratamiento e incremento de efectos adversos incluyendo la toxicidad gonadal.<sup>1,2,3,4</sup>

El micofenolato de mofetil es un agente inmunosupresor que inhibe selectivamente la proliferación de células T y células B que inicialmente se le empleó en el tratamiento de pacientes trasplantados, reduciendo la incidencia de episodios agudos de rechazos.<sup>2,6</sup>

Sin embargo el micofenolato de mofetil se lo emplea actualmente a nivel mundial para el tratamiento de nefritis lupica debido a que tiene una mejor ventana terapéutica comparada con agentes tradicionales como la ciclofosfamida.<sup>6</sup>

Recientes estudios clínicos aleatorizados donde comparan el micofenolato de mofetil y la ciclofosfamida como agente de inducción en NL concluyeron que el micofenolato de mofetil es más efectivo que la ciclofosfamida. Sin embargo estos resultados son controversiales al número pequeño estudiado.<sup>6</sup>

Debido a que en el Lupus Eritematoso Sistémico en un 60% de los pacientes desarrollaran enfermedad renal es de gran interés el estudio de esta patología. Ya que la mayoría de pacientes son jóvenes se ha implementado el tratamiento con otras drogas inmunosupresoras que no están asociados a efectos adversos y con similar respuesta al tratamiento convencional.

## **CAPITULO I**

### ***LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO***

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES), es una enfermedad crónica autoinmune multisistémica de etiología desconocida que comúnmente afecta a mujeres de edad reproductiva.<sup>2,5,6</sup> La incidencia y prevalencia de LES varía desde 1.4 a 21.9 y 7.4 a 159.4 casos por 100000 habitantes respectivamente sin embargo estos valores dependen de la población y de los criterios que se usan al momento del diagnóstico de LES.<sup>7</sup> Generalmente la tasa de supervivencia en pacientes es aproximadamente del 95% después de 5 años del diagnóstico y del 92% después de 10 años del diagnóstico.<sup>3,12</sup>

La patogénesis del LES es multifactorial las cuales incluyen predisposición genética, la activación de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias, anticuerpos, anomalías en los linfocitos como defectos en el sistema de complemento los cuales cumplen un papel importante en el desarrollo del LES.<sup>2,7</sup> Además se presume que el desarrollo de las reacciones autoinmunes del LES dependen de interacciones coordinadas de la inmunidad innata y adaptativa.<sup>6</sup>

Se ha reportado que la incidencia de afectación renal en pacientes con LES es de aproximadamente el 38% de los cuales el 40 – 60% desarrolla Nefritis Lupica.<sup>1</sup>

## **CAPITULO II**

### **NEFRITIS LUPICA**

La nefritis lupica (NL) es una manifestación orgánica en pacientes con LES que se produce por la acumulación de complejos inmune en el glomérulo que inducen inflamación que y compromete el intersticio renal además puede ser afectado con otras sustancias por otros mecanismos, como la microangiopatía trombotica. Esta debería considerarse en todos los pacientes con LES que tenga deterioro de la función renal y que se evidencie con hallazgos clínicos como proteinuria, hipertensión o sedimento urinario activo.<sup>1</sup>

Se conoce que en él LES las células B autoreactivas producen múltiples anticuerpos que reaccionan con una amplia variedad de autoantígenos citoplasmáticos, nucleares y anticuerpos nefritogénicos anti ADN bicatenario lo cuales juegan un papel importante en la patogénesis de la NL. Además el depósito de crioglobulinas actúa como complejos autoinmunes que activan las vías de inflamación y células T lo cual contribuye al desarrollo de NL. Disminuyendo la tolerancia inmune en individuos que presenten esta enfermedad.<sup>7</sup>

La NL está asociada a una morbilidad y mortalidad elevada. En Estados Unidos aproximadamente el 35% de los adultos con LES tienen evidencia clínica de nefritis al momento del diagnóstico con un total estimado del 40 - 60% de desarrollo de NL en los primeros 10 años de la enfermedad con un rango promedio del 12 – 69%.<sup>1-6,10,12,14,15,18</sup> La incidencia de NL es mayor en la población Afroamericana (40–69%), Asiática (51%) e Hispánica (43%) en comparación con los Caucásicos (14%).<sup>1,3,7</sup> Se ha demostrado que esta población presenta una mayor severidad de la enfermedad con un índice de supervivencia menor.<sup>3-5,10</sup> Según “United States Renal Data Service” el 20 - 26% de los pacientes con NL progresan a Insuficiencia Renal Crónica (IRC).<sup>1,5,6</sup>

Durante las últimas décadas se ha demostrado que existen múltiples factores de riesgos asociados con la progresión de fallo renal. Estos se los ha dividido en

dos principales grupos; el primer grupo que comprenden los no modificables que incluyen i) género masculino, ii) etnia Afroamericana o Hispánica y iii) edad menor a 24 años. El segundo grupo incluyen los factores de riesgos modificables que son i) tratamiento con esteroides en formas proliferativas de NL (III, IV), ii) Un nivel de creatinina sérica que no normaliza tras la instauración del tratamiento iii) Síndrome Nefrotico que no remite tras la instauración de tratamiento, iv) Hipertensión v) Pacientes con no adherencia al tratamiento vi) Anemia vii) Anticuerpos antifosfolipidico presentes.<sup>7</sup>

Los indicadores de actividad en la nefritis lupica se han subdivido en indicadores proteinuricos e indicador nefritico. El indicador proteinurico se define como un incremento de la proteinuria > 1 – 2 grs/día o el aumento de la proteinuria al doble de su valor basal. El indicador nefrítico se define como incremento o recurrencia del sedimento urinario con o sin incremento de los valores de creatinina serica.<sup>8,13</sup>

La NL se confirma mediante biopsia renal, y de acuerdo a la clase histológica se implementa la terapéutica en los pacientes.<sup>1,13</sup>

La NL clase III y IV (proliferativa) es una de las manifestaciones más severas del LES y requiere tratamiento agresivo para inducir la remisión y así prevenir el deterioro de la función renal y disminuir la tasa de mortalidad.<sup>6,7,12,17</sup> Cabe recalcar que estos pacientes en las últimas décadas han aumentado el índice de supervivencia en un 80%. Esto es atribuible a la disponibilidad de diálisis, trasplante renal y el correcto uso de terapia inmunosupresiva.<sup>7</sup>

## **CLINICA Y CLASIFICACION HISTOLOGICA.**

*Clase I* “mensangial minima”. En la clase I de NL, el glomérulo es normal microscópicamente, pero se define como la presencia de depósitos inmunes en el mesangio y que solo se ven con el microscopio con inmunofluorescencia.<sup>1</sup>

*Clase II* “mesangio-proliferativa”. En la clase II de NL se observa hiper celularidad mesangial y una expansión de la matriz en el microscopio con luz blanca y depósitos inmunes en el mesangio por inmunofluorescencia. Clínicamente se evidencia proteinuria o/y hematuria, pero en rangos no nefróticos y sin deterioro de la función renal.<sup>1</sup> Si se evidencia proteinuria en rango nefrótico en NL clase II se debería considerar una podocitopatía concomitante. Además puede presentarse Injuria Renal Aguda (IRA) o Insuficiencia Renal Crónica (IRC) con una baja probabilidad de disminución de la Tasa de Filtrado Glomerular (TFG).<sup>1,7</sup>

*Clase III* “focal” y *clase IV* “difusa”. La clase III y IV de NL se diferencia por el porcentaje de afección glomerular (clase III < 50%, clase IV >50%). Las lesiones glomerulares son clasificadas como activas o crónicas. Las lesiones activas de la NL clase III y IV, son endocapilares y usualmente con hiper celularidad mesangial, con forma de media luna, necróticos y trombos hialinos. Las lesiones crónicas se observan como una gloméruloesclerosis global o segmentaria. Clínicamente los pacientes presentan microhematuria y proteinuria. El deterioro de la función renal y el síndrome nefrótico son presentaciones comunes.<sup>1,7,14</sup>

*Clase V* “membranosa”. En la NL clase V se observa al microscopio un adelgazamiento de las membranas glomerulares, y a la inmunofluorescencia se observan complejos inmune subepiteliales. Los hallazgos clínicos son proteinuria en ocasiones en rangos nefróticos, con/sin hematuria, la función renal es usualmente normal.<sup>1,7</sup>

*Clase VI* “esclerosis avanzada”. En la NL clase VI, acerca del 90% de glomérulo esta esclerosado, con fibrosis intersticial y atrofia tubular, sin signos de actividad inmunológica. La presentación clínica incluye un deterioro de la función renal severo, acompañado de hematuria y proteinuria y microangiopatías trombóticas como purpura trombocitopenica trombótica, síndrome hemolítico urémico, síndrome anticardiolipino e hipertensión

maligna.<sup>1,7</sup> Los parámetros a considerarse para determinar la remisión completa y parcial se resumen en el *Tabla 1*

## **TRATAMIENTO**

Los objetivos del tratamiento en NL son preservar la función renal, minimizar las complicaciones vasculares, aumentar la calidad de vida, reducir la mortalidad y evitar el desarrollo de IRC.<sup>5,12</sup>

El concepto de régimen de inducción y de mantenimiento (terapia secuencial) ha sido adaptado en la NL.<sup>4,13,20</sup>

El tratamiento de inducción tiene como propósito controlar la inflamación renal disminuyendo el daño de las nefronas.<sup>5</sup> En la terapia secuencial una vez inducida la remisión clínica con el tratamiento de inducción, el objetivo de la fase de mantenimiento es consolidar la remisión renal, para prevenir las recaídas y disminuir la toxicidad de los fármacos.<sup>4,5,12,14</sup>

El micofenolato de mofetil y la azatriopina han sido utilizado para la terapia de mantenimiento en NL y se han demostrado tasas menores de toxicidad, disminuyendo hasta un 80% el riesgo de padecer amenorrea y el 65-70% de desarrollar infecciones.<sup>4,10,11,14,17</sup> Estudios clínicos pilotos han demostrado que el micofenolato de mofetil tiene la misma eficacia que la ciclofosfamida para el tratamiento de inducción y más eficaz a la azatriopina en el tratamiento de mantenimiento.<sup>5,12,20</sup>

Se sugiere que todos los pacientes con NL de cualquier clase histológica sean tratados con hidroxiclороquina (dosis máxima: 6 – 6,5 mg/kg).<sup>1</sup>

## **TERAPIA DE INDUCCION**

### CORTICOESTEROIDES

Todos los régimen usan dosis similares de corticoesteroides; una dosis inicial de prednisona de 1mg/kg, e irla disminuyendo de acuerdo a la respuesta clínica durante los 6 – 12 meses. Adicionalmente la metilpredinosolona intravenosa es

ampliamente usada desde el inicio del tratamiento para casos más severos de la enfermedad. Sin embargo la dosis y la duración de los corticoesteroides nunca ha sido objeto de evaluación de los ensayos clínicos aleatorizados.<sup>1</sup>

#### CICLOFOSFAMIDA.

La ciclofosfamida intravenosa (0,5- 1 g/m<sup>2</sup>) se administra mensualmente durante 6 meses (**Régimen A**, también llamado “régimen NIH”) fue el primer tratamiento inmunosupresivo demostrado en los Ensayos clínicos aleatorios siendo superior a los corticoesteroides solos.<sup>1,7,14,17</sup>

El régimen con una dosis baja de ciclofosfamida intravenosa de 500 mg cada 2 semanas por 3 meses, dosis total de 3 gramos (**Régimen B**, “régimen EuroLupus”) ha demostrado la misma eficacia que el régimen A en pacientes Caucasicos. Sin embargo pocos pacientes en el ensayo EuroLupus presentaron enfermedad crónica severa con un patrón rápidamente progresivo (>50%). Esto hace crear ciertas controversias acerca si el Régimen B tiene la misma eficacia que el régimen A en clases severas de NL tipo III/IV y en pacientes con otras etnias.<sup>1,7,14,15</sup>

La ciclofosfamida oral 1.0 – 1.5 mg/kg/d (dosis máxima 150 mg/d) por 2 – 4 meses (**Régimen C**) se lo usa como alternativa a la ciclofosfamida intravenosa. Se ha demostrado que tiene la misma eficacia que la ciclofosfamida intravenosa en estudios prospectivos observacionales. Se han encontrado la presencia de mas efectos adversos con la ciclofosfamida oral en comparación con la ciclofosfamida intravenosa, sin embargo no es un hallazgo consistente.<sup>1,7</sup>

#### MICOFENOLATO.

El Micofenolato de Mofetil (MFM), es una prodroga del ácido micofenólico. Después de la administración oral el MFM es rápidamente hidrolizado por las esterasas en ácido micofenólico este llega a su nivel plasmático máximo después de las 2 horas de administración y su biodisponibilidad es del 94%. EL ácido micofenólico es metabolizado en el hígado el cual es excretado por la bilis

y reabsorbido en el tracto gastrointestinal y recirculado. Al menos el 90% es excretado por la orina.<sup>5,12</sup>

El ácido micofenólico reduce la proliferación de los linfocitos T y B inhibiendo la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa que es esencial para la síntesis de guanosina esenciales para la formación del ácido desoxirribonucleico (ADN). Debido a que los linfocitos son altamente dependientes de la vía de las purinas para la síntesis del ADN, es considerado como un agente inmunosupresivo selectivo a los linfocitos que otros agentes antagonistas de la vía de las purina como la azatiopina. Además atenúan la expresión de las glicoproteínas y la adhesión de moléculas a las células endoteliales que son las responsables de reclutar los linfocitos y monocitos al sitio de inflamación que también contribuye a la acción inmunosupresiva.<sup>5,12,17</sup>

Por otra parte la activación de macrófagos produce óxido nítrico y superóxido, los cuales se combinan para formar peroxinitrito altamente reactivo que causa daño endotelial y tisular. El ácido micofenólico depleta el cofactor tetrahidropterina y disminuye la producción de óxido nítrico mediante la sintetasa de óxido nítrico inducible sin afectar la actividad de la sintetasa de óxido nítrico. Esta propiedad antioxidante del ácido micofenólico puede ser beneficiosa en el retraso de la progresión de la aterosclerosis.<sup>5</sup>

El micofenolato de mofetil (dosis máxima 3grs/d) por 6 meses (**Regimen D**), ha sido estudiado en ensayos clínicos aleatorizados en población China y tuvo resultados similares en cuanto a la remisión de la enfermedad en comparación con el régimen C, los pacientes con NL severo fueron excluidos de este estudio.<sup>1,7,14</sup>

En el ECA "Aspreva Lupus Management Study" en el cual reclutaron 370 pacientes con NL clase III/IV y V donde compararon el micofenolato versus Regimen A, se demostró que el micofenolato tuvo la misma tasa de respuesta que la ciclofosfamida intravenosa durante 6 meses, y similar incidencia de efectos adversos incluyendo infecciones severas y muertes.<sup>1,7,9</sup>

### OTROS REGÍMENES

No hay suficiente evidencia clínica en cuanto a estos tratamientos como terapia inicial a la enfermedad. Son principalmente las siguientes: i) azatriopina o ii) ciclofosfamida o la combinación de tacrolimus y micofenolato de mofetil (también llamado terapia “multitarget”).<sup>1,7</sup>

### **TERAPIA DE MANTENIMIENTO**

Actualmente existen varias alternativas para el tratamiento de mantenimiento después del tratamiento de inducción en la NL proliferativa. Los datos actuales no nos permiten dar una recomendación definitiva acerca del fármaco indicado para el tratamiento de mantenimiento de NL, sin embargo un estudio de cohorte multicentrico demostró que el micofenolato de mofetil fue superior a la azatriopina. Factores específicos deben tomarse en cuenta como deseos de embarazo y ocurrencia de efectos adversos deberían considerarse cuando se toma la decisión de la terapéutica.<sup>1</sup>

Un estudio de cohorte que incluyó pacientes Hispánicos y de Afroamericanos con NL clase III/IV que fueron tratados con ciclofosfamida intravenosa mensualmente durante 7 meses, seguidas de azatriopina o micofenolato de mofetil comparados con pacientes tratados durante 6 meses con pulsos de ciclofosfamida seguidos por pulsos de ciclofosfamida trimestrales durante 1 año, demostró que los pacientes que fueron tratados con el esquema de mantenimiento con azatriopina o micofenolato de mofetil tuvieron menos probabilidades de avanzar a un ERC o muerte en comparación con el grupo de mantenimiento con ciclofosfamida.<sup>1</sup>

El “MAINTAIN Nephritis Trial” en el que se estudiaron a 105 pacientes Caucásicos compararon el micofenolato de mofetil con la azatriopina como terapia de mantenimiento después del tratamiento inicial con ciclofosfamida baja dosis (Régimen B) demostró después de 3 años de seguimiento en cuanto a función renal los dos tuvieron la misma eficacia.<sup>1,5,14,16,20</sup>

El “ALMS trial” estudio a 227 pacientes donde se comparo el micofenolato de mofetil y la azatriopina como terapia de mantenimiento 6 meses después del inicio de tratamiento de inducción (Régimen D). Los pacientes que se incluyeron fueron únicamente los que hayan alcanzado la remisión completa o parcial después de la instauración del tratamiento de inducción y se evaluó el fracaso del tratamiento (muerte, ERC, aumento de la creatinina, requerimiento de terapia de rescate) durante 3 años demostrando que el grupo con micofenolato de mofetil tuvo una recurrencia del 16% en comparación al grupo con azatriopina del 32% ( $p=0,003$ ). Con lo cual se concluyo que la superioridad del micofenolato de mofetil sobre la azatriopina no depende de la terapia inicial o de la raza de los pacientes.<sup>1,5,14-16,20</sup>

### ***Duración de la terapia***

Pocos pacientes han alcanzado la remisión a los 6 meses y las biopsias renales después de los 6 meses del inicio terapéutico muestran mejoría en cuanto a la inflamación, sin embargo una resolución de cambios patológicos es inusual.<sup>1</sup>

No hay evidencia que nos ayude a determinar la duración de la terapia de mantenimiento. El rango de duración de inmunosupresión es de aproximadamente 3.5 – 7 años en ECA.<sup>1</sup>

Se sugiere que la terapia inmunosupresiva debería ir disminuyendo paulatinamente después de 1 año de remisión completa de la enfermedad. Si el paciente tiene antecedentes de recaídas es prudente extender el periodo de mantenimiento. La inmunosupresión debe ser continua en pacientes con remisión parcial de la enfermedad.<sup>1</sup>

### ***Predictores de respuesta al tratamiento en clases III/IV:***

La remisión completa es el objetivo principal en la terapéutica de la NL, sin embargo alcanzar la remisión parcial mejora significativamente el pronóstico de la enfermedad y la mortalidad en comparación a los que no alcanzan la remisión.<sup>1</sup>

Las tasas de respuesta de 6 – 12 meses (remisión completa, parcial) en ensayos clínicos que incluyen pacientes de raza negra, hispánicos son de aproximadamente 20 – 85%.<sup>1</sup>

Las tasas de remisión completa a los 6-12 meses son de aproximadamente del 8 – 30 % en esos estudios.<sup>1</sup> Al contrario de la población china en la cual se observa una mejor tasa de repuesta en aproximadamente el 90% de los pacientes y una tasa de remisión completa de 60 – 80%.<sup>1</sup>

Análisis de múltiples estudios retrospectivos sugirieron que los más importantes predictores para no alcanzar la remisión de la enfermedad son una creatinina de inicio 1mg/dl, el retardo de instauración del tratamiento por más de 3 meses después del diagnóstico clínico de NL, severidad de la proteinuria (>1gr/d).<sup>1,7</sup> Los pacientes con NL que tienen una buena respuesta al tratamiento está asociado a un mejor pronóstico.<sup>8</sup>

#### ***Monitorización terapéutica clase III/IV***

El progreso de la terapia de NL es monitorizada con mediciones seriadas de proteinuria y creatinina. No se han comprobado aun otros biomarcadores para demostrar la respuesta renal en pacientes con LES.<sup>1</sup>

En NL la resolución de la proteinuria es un predictor altamente confiable para valorar la respuesta renal al tratamiento, por la tanto un tratamiento efectivo esta a expenso de la disminución de la proteinuria. Además una terapia efectiva también busca una disminución de creatinina serica.<sup>1</sup>

## **CAPITULO III**

### ***METODOLOGIA***

#### **Diseño del estudio**

Se realizó un estudio observacional, prospectivo, transversal, analítico y explicativo. El estudio se desarrolló en Guayaquil y se incluyeron a todos los pacientes que acudan al servicio de Consulta Externa de Nefrología del Hospital “Teodoro Maldonado Carbo” y tengan diagnóstico de **L93**: Lupus Eritematoso Sistémico y/o **M321**: Lupus Eritematoso sistémico con compromiso de órganos o sistemas, de acuerdo al sistema de Clasificación Internacional de Enfermedades “CIE-10”.

Cincuenta y ocho pacientes con nefritis lúpica fueron reclutados para este estudio durante 6 meses (Enero 2015 – Junio 2015), donde se analizó la eficacia del tratamiento de mantenimiento con sales de micofenolato de acuerdo al nivel de proteinuria en 24 horas, creatinina sérica, urea sérica, tasa de filtrado glomerular al inicio del tratamiento y hasta la fecha de su último control.

#### **Criterios de inclusión del estudio.**

Los criterios de inclusión del estudio fueron: Edad comprendida entre 12 y 60 años, diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios diagnósticos del Colegio Americano de Reumatología, pacientes con nefritis lúpica determinada por proteinuria o biopsia renal, pacientes que ya hayan recibido tratamiento de inducción, pacientes que estén en tratamiento de mantenimiento con sales de micofenolato (micofenolato de mofetil, micofenolato sódico)

#### **Criterios de exclusión del estudio**

Pacientes con edad menor a 12 años o mayor a 60 años, pacientes embarazadas o en periodo de lactancia, pacientes que estén en programa de diálisis, pacientes que estén recibiendo azatriopina como tratamiento de mantenimiento.

## **Variables**

Nefritis lúpica: Variable cualitativa. Es un trastorno renal que es una complicación del lupus eritematoso sistémico. Se la mide de acuerdo a: (2) NO NL, (3) SI NL

MDRD: Variable cuantitativa. Índice o tasa de filtrado glomerular es el volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman. Se la mide en mililitros por minuto (ml/min).

Proteinuria: Variable cuantitativa. es la presencia de proteína en la orina en cantidad superior a 150 mg en la orina de 24 horas. Se la mide en mg/24h.

Creatinina sérica: Variable cuantitativa. Es un compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina es un producto de desecho del metabolismo normal de los músculos y que normalmente filtran los riñones excretándola en la orina. Se la mide en mg/dl.

Biopsia renal: Variable cuantitativa. Es la extracción de un pequeño fragmento de tejido del riñón para su análisis histopatológico. Se la mide de acuerdo a la clase histopatológica. (1) Clase I; (2) clase II; (3) clase III; (4) clase IV; (5) clase V; (6) clase VI

Edad: Variable cuantitativa. Tiempo de existencia desde el nacimiento hasta el momento de la encuesta. Medida en años.

Sexo: Variable cualitativa. Condición orgánica que distingue a la mujer del hombre en los seres humanos. Se la mide de acuerdo a: (1) femenino, (2) masculino.

## **Objetivo General**

El objetivo general del estudio es establecer la eficacia y seguridad de las sales de micofenolato en el tratamiento de mantenimiento en pacientes con nefritis lúpica del Servicio de Nefrología del Hospital Regional “Teodoro Maldonado Carbo”.

### **Objetivos Específicos**

1. Determinar la prevalencia de nefritis lupica en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo.
2. Determinar las patologías concomitantes más frecuentes en la Nefritis lupica.
3. Definir la edad más predominante en los pacientes con nefritis lupica.
4. Definir el sexo y la edad más predominante en los pacientes con nefritis lupica.
5. Determinar las clases histológicas más frecuentes en la población con nefritis lupica.

### **Análisis Estadístico**

Los datos fueron tabulados en tablas de acuerdo a las variables del estudio, se emplearon las siguientes herramientas, para medir variables cuantitativas: la prueba t-Student y varias fórmulas (MIN, MAX, Average, Frecuency para variables cualitativas se determino la media, moda, mediana y desviación estándar las cuales se representaron con gráficos proporcionados por el programa de Microsoft Excel 2010.

## RESULTADOS

Se analizaron a 309 pacientes y se determinó que los que tenían diagnóstico de nefritis lúpica consisten en el 39.3% (n=121) de la población estudiada, de estos 58 pacientes estaban en tratamiento de mantenimiento con sales de micofenolato y 63 estaban con azatriopina.

Se estudiaron a 58 pacientes, de los cuales 82.8% fueron mujeres (n=48), y 17.2% restantes fueron hombres *Gráfico 1*; la edad promedio fue de 34,7 años (DS  $\pm$ 13.1). Del total el 55% (n=32) fueron tratados con micofenolato de mofetil y el 45% (n=26) fueron tratados con micofenolato sódico. *Tabla 2, Gráfico 2*.

Se evaluaron las comorbilidades asociadas a la nefritis lúpica, encontrándose en el 36.2% (n=21) de los casos Hipertensión Arterial, 3.4% (n=2) Diabetes Mellitus II, 12.1% (n=7) de Hipotiroidismo, 1.7% (n=1) de Hiperparatiroidismo, 5.2% (n=3) de Síndrome Antifosfolipídico, 1.7% (n=1) de Púrpura trombocitopénica idiopática. *Tabla 3, Gráfico 3*

Además se evaluó los efectos colaterales por sales micofenolato, encontrándose en un 46,6% (n=27) de la población estudiada, con una mayor frecuencia de cefalea 44.4% (N=12), diarrea 18.5 (n=5), aftas orales 14.8% (n=4), vómitos 11.1% (n=3), dolor abdominal 7.4% (n=2) y dispepsia 3.7% (n=1). *Tabla 4, Gráfico 4*

En cuanto a la eficacia de las sales de micofenolato se encontró que un 69% (n=40) de los pacientes alcanzaron la remisión completa, 19% (n=11) alcanzaron la remisión parcial de la enfermedad y 12% (n=7) fueron refractarios al tratamiento (p=0,03). *Tabla 5, Gráfico 5*

De los 58 pacientes evaluados, 37 pacientes contaban con resultados de biopsia renal, demostrando que el 10.8% (N=4) correspondían a la clase histológica II, el 18,9% (n=7) correspondían a la clase histológica III, el 54,1%

(n=20) correspondían a la clase histológica IV, el 16,2% (n=6) correspondían a la clase histológica V, no se registraron pacientes con clase histológica I y VI.

*Tabla 6*

## **DISCUSION**

La nefritis lúpica es la afección renal del Lupus Eritematoso Sistémico, que está a su vez determina el pronóstico del Lupus eritematoso sistémico.

En nuestro estudio evaluamos a 58 pacientes que estaban con tratamiento de mantenimiento con micofenolato de mofetil o micofenolato sódico, demostrando que la prevalencia de la enfermedad es del 40% coincidiendo con las estadísticas mundiales de la enfermedad en población Hispánica acorde a la literatura.

En cuanto a la seguridad del fármaco se demostró que la recurrencia de los mismos fue en la mitad de los pacientes estudiados y que son principalmente trastornos gastrointestinales bien tolerados concordando con el estudio de Laskari et al. 2010; Elyan and Ballou 2009 en donde demostraron que los efectos adversos del MFM en comparación con la ciclofosfamida, son bien tolerados que principalmente son trastornos GI y efectos no mutogénicos.<sup>12</sup>

Se evidencio que las clases más frecuentes en cuanto a la clasificación histológica de la enfermedad fueron la III y IV, estos datos están en relación acorde a la literatura citada previamente.

La eficacia del tratamiento en cuanto a la remisión de la enfermedad ya sea completa o parcial se obtuvo en el 88% de los pacientes demostrando que las sales de micofenolato son altamente eficaces y seguras en cuanto al tratamiento de nefritis lúpica (p=0,03) estos datos concuerdan con estudios en donde Bernatsky et al. 2006; Flores-Suárez 2006; Borba et al. 2006; Tse et al.

2006, demostraron que el MFM en la terapia de mantenimiento después del tratamiento de inducción con ciclofosfamida intravenosa tiene mejor tasa de seguridad y eficiencia disminuyendo la posibilidad de nuevos pulsos con ciclofosfamida.<sup>12</sup> YH Lee, et al (2010) en su metaanálisis analizaron la eficacia y la toxicidad en el tratamiento de la nefritis lúpica entre la terapia con micofenolato de mofetil y la ciclofosfamida versus micofenolato de mofetil y azatioprina versus ciclofosfamida intravenosa a dosis bajas y ciclofosfamida intravenosa a dosis altas y concluyeron que el micofenolato de mofetil resulto ser más efectiva que la ciclofosfamida y tiende a tener mejor seguridad en el tratamiento de inducción en la nefritis lúpica.<sup>7</sup>

Si bien en Ecuador no existen estudios que demuestren que tratamiento de inducción evite recaídas de la enfermedad se puede demostrar que en cuanto al tratamiento de mantenimiento independientemente del régimen de inducción que recibió el paciente las sales de micofenolato (micofenolato de mofetil o micofenolato sódico) alcanza los objetivos que se buscan en el tratamiento de inducción.

## **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

El uso de sales de micofenolato tanto como micofenolato de mofetil o micofenolato sódico es una opción terapéutica altamente eficaz y segura en los pacientes con nefritis lúpica por lo que se pudo demostrar que mantiene la enfermedad en remisión, disminuyendo las probabilidades de desarrollar Enfermedad Renal crónica, efectos adversos toxigenicos mejorando así la calidad de vida de los pacientes.

En base a nuestras conclusiones se recomienda:

Hacer un estudio multicentricos prospectivos para asi poder evaluar una mayor cantidad de pacientes y determinar una significancia real en cuanto al tratamiento.

Se recomienda hacer un estudio comparativo en donde se evalué las dos opciones terapéuticas del tratamiento de mantenimiento (sales de micofenolato vs azatriopina).

## BIBLIOGRAFÍA

1. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. LUPUS NEPHRITIS. *Kidney International Supplements* (2012) 2, 221–232.
2. Desmond Y. H. Yap and Kar N. Lai. PATHOGENESIS OF RENAL DISEASE IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS—THE ROLE OF AUTOANTIBODIES AND LYMPHOCYTES SUBSET ABNORMALITIES. *Int. J. Mol. Sci.* 2015, 16, 7917-7931.
3. Bevrá h. Hahn, Maureen a. McMahon, Alan Wilkinson,† W. Dean Wallace, David I. Daikh, John D. Fitzgerald, et al. AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY GUIDELINES FOR SCREENING, TREATMENT, AND MANAGEMENT OF LUPUS NEPHRITIS. *Arthritis Care & Research* Vol. 64, No. 6, June 2012, pp 797–808
4. JM Mejia-Vilet, BM Cordova-Sanchez, JM Arreola-Guerra, LE Morales-Buenrostro, Uribe-Urbe, et al. RENAL FLARE PREDICTION AND PROGNOSIS IN LUPUS NEPHRITIS HISPANIC PATIENTS. *Lupus* (2015) 0, 1–10. <http://lup.sagepub.com>
5. Chi Chiu Mok. MYCOPHENOLATE MOFETIL FOR LUPUS NEPHRITIS: AN UPDATE. *Expert Review of Clinical Immunology*; 2015, pgs 1-13.
6. YH Lee, J-H Woo, SJ Choi, JD Ji and GG Song. INDUCTION AND MAINTENANCE THERAPY FOR LUPUS NEPHRITIS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. *Lupus* (2010) 19, 703–710
7. LM Ortega, DR Schultz, O. Lenz, V. Pardo and GN Contreras. REVIEW: LUPUS NEPHRITIS: PATHOLOGIC FEATURES, EPIDEMIOLOGY AND A GUIDE TO THERAPEUTIC DECISIONS. *Lupus* (2010) 19, 557–574
8. HS Koo, S Kim and HJ Chin. REMISSION OF PROTEINURIA INDICATES GOOD PROGNOSIS IN PATIENTS WITH DIFFUSE PROLIFERATIVE LUPUS NEPHRITIS. *Lupus* (2015) 0, 1–9
9. Brad H. Rovin, MD and Samir V. Parikh, MD. LUPUS NEPHRITIS: THE EVOLVING ROLE OF NOVEL THERAPEUTICS. *Am J Kidney Dis.* 2014 April ; 63(4): 677–690.
10. John G. Hanly, Aidan G. O’Keeffe, Li Su, Murray B. Urowitz, Juanita Romero-Diaz, et al. THE FREQUENCY AND OUTCOME OF LUPUS NEPHRITIS: RESULTS FROM AN INTERNATIONAL INCEPTION COHORT STUDY. *British Society for Rheumatology*; 2015
11. Tanya Pereira, Carolyn L. Abitbol, Wacharee Seeherunvong, Chryso Katsoufis, Jayanthi Chandar, Michael Freundlich, et al. THREE

DECADES OF PROGRESS IN TREATING CHILDHOOD-ONSET LUPUS NEPHRITIS. Clin J Am Soc Nephrol 6: 2192–2199, 2011.

12. Zahra Rezaieyazdi, Tahmine Tavakoli, Mohammad Khajehdaluae and Shahram Honarmand. EFFICACY OF LONG-TERM MAINTENANCE THERAPY WITH MYCOPHENOLATE MOFETIL IN LUPUS NEPHRITIS. Rezaieyazdi et al. SpringerPlus 2014.
13. WANG Guo-bao, XU Zheng-jin, LIU Hong-fa, ZHOU Qiu-gen, ZHOU Zhan-mei, et al. CHANGES IN PATHOLOGICAL PATTERN AND TREATMENT REGIMENS BASED ON REPEAT RENAL BIOPSY IN LUPUS NEPHRITIS. Chin Med J 2012;125(16):2890-2894
14. Andrew S. Bomback and Gerald B. Appel. UPDATES ON THE TREATMENT OF LUPUS NEPHRITIS. J Am Soc Nephrol 21: 2028–2035, 2010
15. Frédéric A Houssiau, David D' Cruz, Shirish Sangle, Philippe Remy, Carlos Vasconcelos, Radmila Petrovic, et al. AZATHIOPRINE VERSUS MYCOPHENOLATE MOFETIL FOR LONG-TERM IMMUNOSUPPRESSION IN LUPUS NEPHRITIS: RESULTS FROM THE MAINTAIN NEPHRITIS TRIAL. Ann Rheum Dis 2010;69:2083–2089.
16. Frédéric A Houssiau. THERAPY OF LUPUS NEPHRITIS: LESSONS LEARNED FROM CLINICAL RESEARCH AND DAILY CARE OF PATIENTS. Houssiau Arthritis Research & Therapy 2012, 14:202
17. Katerina Laskari, Clio P Mavragani, Athanasios G Tzioufas, Haralampos M Moutsopoulos. MYCOPHENOLATE MOFETIL AS MAINTENANCE THERAPY FOR PROLIFERATIVE LUPUS NEPHRITIS: A LONG-TERM OBSERVATIONAL PROSPECTIVE STUDY. Laskari et al. Arthritis Research & Therapy 2010.
18. Guillermo Ruiz-Irastorza<sup>1</sup>, Gerard Espinosa<sup>2</sup>, Miguel A. Frutos<sup>3</sup>, Juan Jiménez-Alonso, Manuel Praga, et al. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA NEFRITIS LÚPICA. Nefrología 2012;32 (Supl.1) 1-35
19. Francisco Rivera, Sara Anaya. LUPUS NEPHRITIS FLARE IN YOUNG PATIENTS: RELAPSE OR NONADHERENCE TO TREATMENT?. International Journal of Nephrology and Renovascular Disease 2014;7 117–121
20. Dimitrios T Boumpas<sup>1</sup>, George K Bertias, and James E Balow. A DECADE OF MYCOPHENOLATE MOFETIL FOR LUPUS NEPHRITIS: IS THE GLASS HALF-EMPTY OR HALF-FULL?. Ann Rheum Dis. 2010 December ; 69(12): 2059–2061.

## **GLOSARIO**

LES: Lupus Eritematoso Sistémico.

NL: Nefritis lupica.

IRC: Insuficiencia renal crónica.

IRA: Injuria renal aguda.

GCM: Glomerulonefritis de cambios mínimo.

ECA: Estudio Clínico Aleatorizado.

CAR: Colegio Americano de Reumatología.

MFM: Micofenolato de Mofetil.

TFG: Tasa de Filtrado Glomerular.

ADN: Acido Dexosiribonucleico.

## ANEXOS

### TABLAS

Remisión completa	Remisión parcial
Creatinina sérica a valores basales.	Estabilización (+/- 25%) o mejoría de la creatinina sérica pero no a niveles basales.
Disminución coeficiente proteina/creatinina <500 mg/g (<50 mg/mmol)	Disminución del >50% coeficiente prot/creat.
Proteinuria 300 – 2000 mg/día	Si hay proteinuria en rango nefrotico (proteína 24/hrs >3000 mg/g) se considera mejoría a la disminución del 50% al valor basal o <3000mg/g.
Sedimento urinario inactivo	

*Tabla 1.- Parámetros de remisión completa y parcial de la NL*

	Micofenolato de mofetil (N= 32)	Miconfenolato sódico (N= 26)	TOTAL (N= 58)
<b>Edad (años)</b>	-	-	34.7 ± 13,1
<b>Genero %</b>			
▪ <b>Femenino</b>	44.7 (n=26)	37.9 ( n=22)	82,8
▪ <b>Masculino</b>	10.3 (n=6)	6.9 (n=4)	17.2

**Tabla 2.- Factores demográficos**

	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE %</b>
<b>Hipertensión arterial</b>	21	36.2
<b>Diabetes mellitus II</b>	2	3.4
<b>Hipotiroidismo</b>	7	12.1
<b>Hiperparatiroidismo</b>	1	1.7
<b>Síndrome Antifosfolipídico (SAF)</b>	3	5.2
<b>Purpura trombocitopenica idiopática (PTI)</b>	1	1.7

**Tabla 3.- Frecuencia de comorbilidades asociadas.**

<b>EFFECTOS COLATERALES</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>%</b>
<b>Diarrea</b>	5	18,5
<b>Vómitos</b>	3	11,1
<b>Dolor abdominal</b>	2	7,4
<b>Dispesia</b>	1	3,7
<b>Aftas orales</b>	4	14,8
<b>Cefalea</b>	12	44,4
<b>TOTAL</b>	<b>26</b>	<b>100</b>

**Tabla 4.- Frecuencia de efectos colaterales de las sales de micofenolato.**

	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
<b>Remisión total</b>	40	69
<b>Remisión parcial</b>	11	19
<b>No responden</b>	7	12

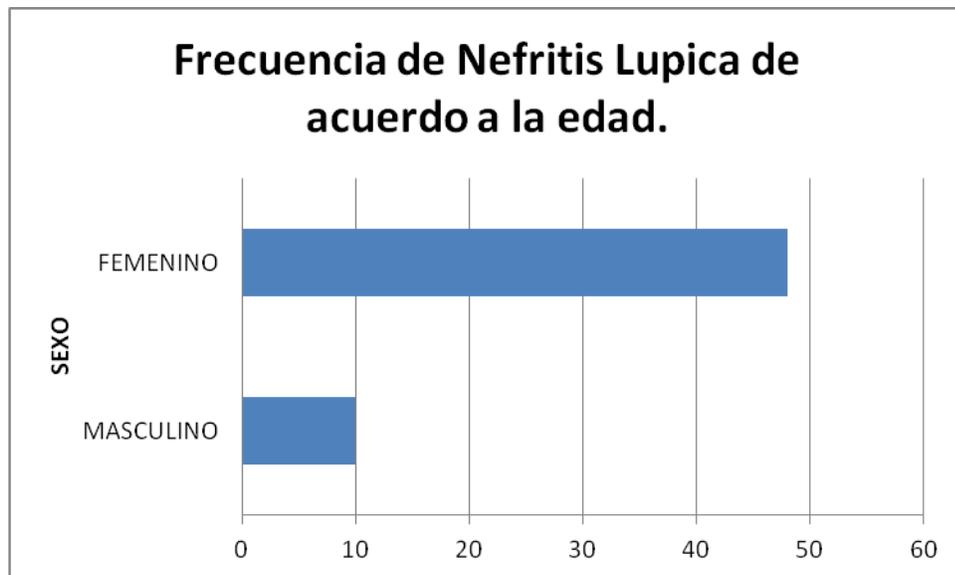
**Tabla 5.- Eficacia del tratamiento con sales de micofenolato.**

	<b>FRECUENCIA</b>	<b>%</b>
<b>NO BIOPSIA RENAL</b>	<b>21</b>	<b>36.2</b>
<b>SI BIOPSIA RENAL</b>	<b>37</b>	<b>63.8</b>
• <b>Clase I</b>	0	0
• <b>Clase II</b>	4	11
• <b>Clase III</b>	7	19
• <b>Clase IV</b>	20	54
• <b>Clase V</b>	6	16
• <b>Clase VI</b>	0	0

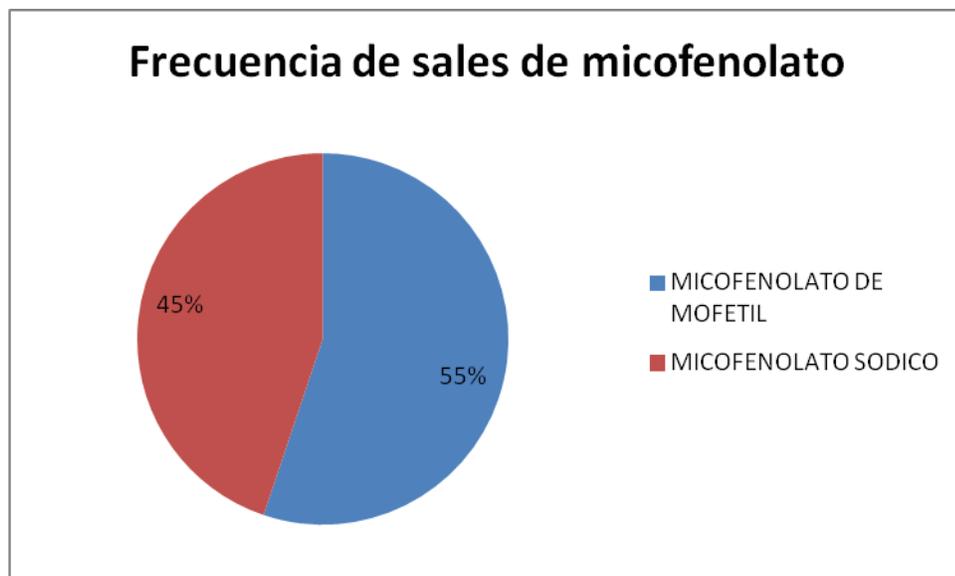
**Tabla 6.- Frecuencia de acuerdo a la clase histológica**

## GRAFICOS

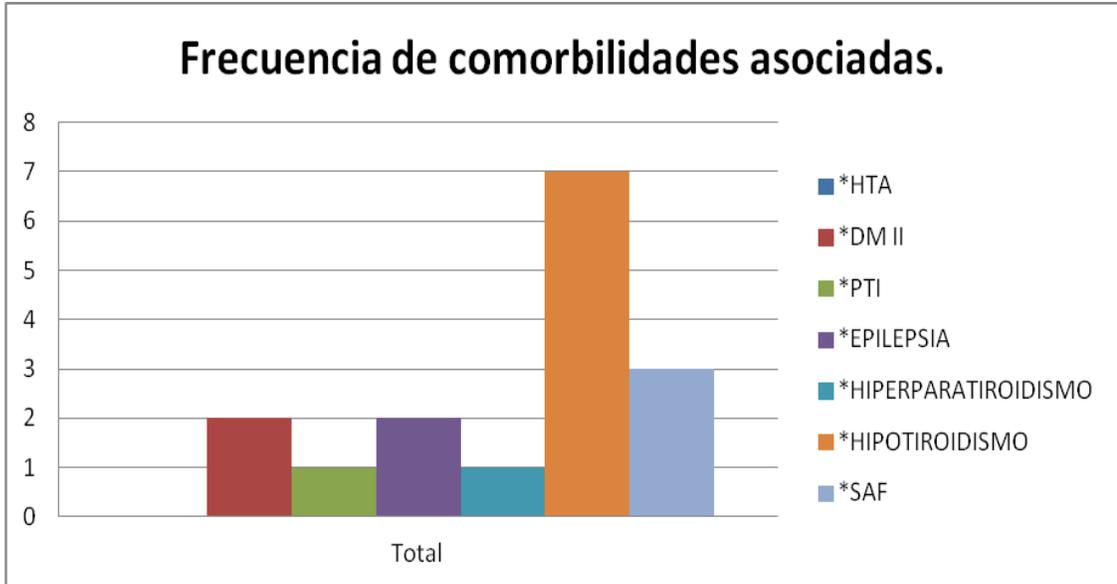
**Grafico 1: Frecuencia de Nefritis Lupica de acuerdo a la edad**



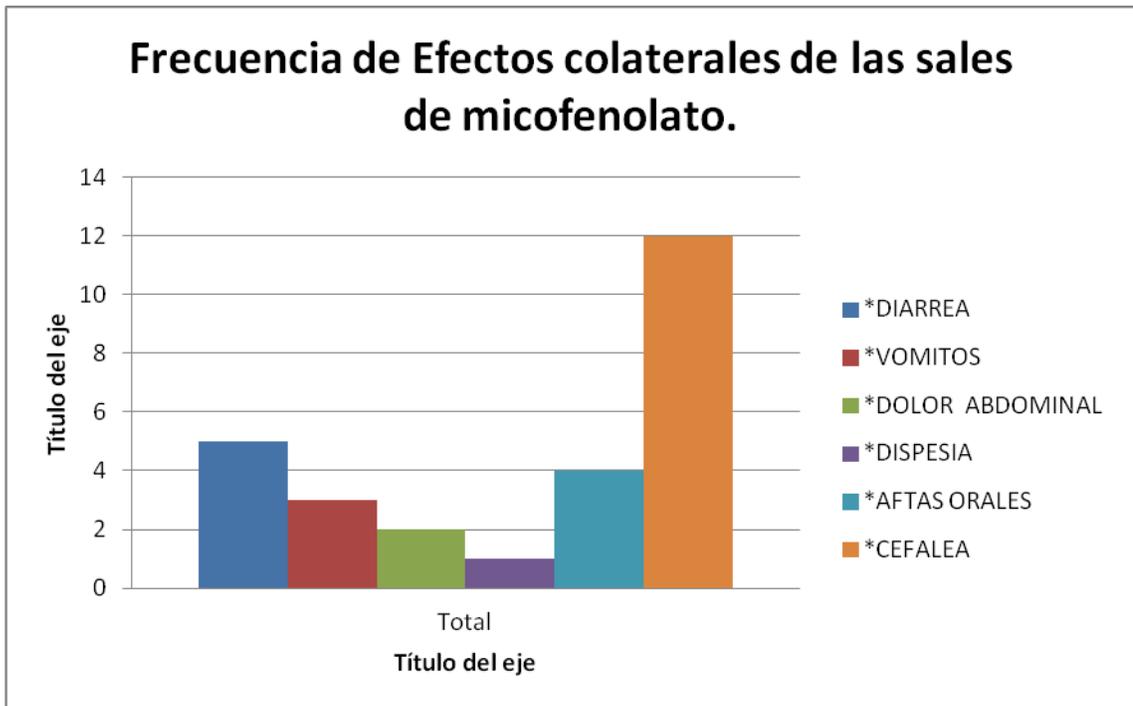
**Grafico 2: Frecuencia de sales de micofenolato**



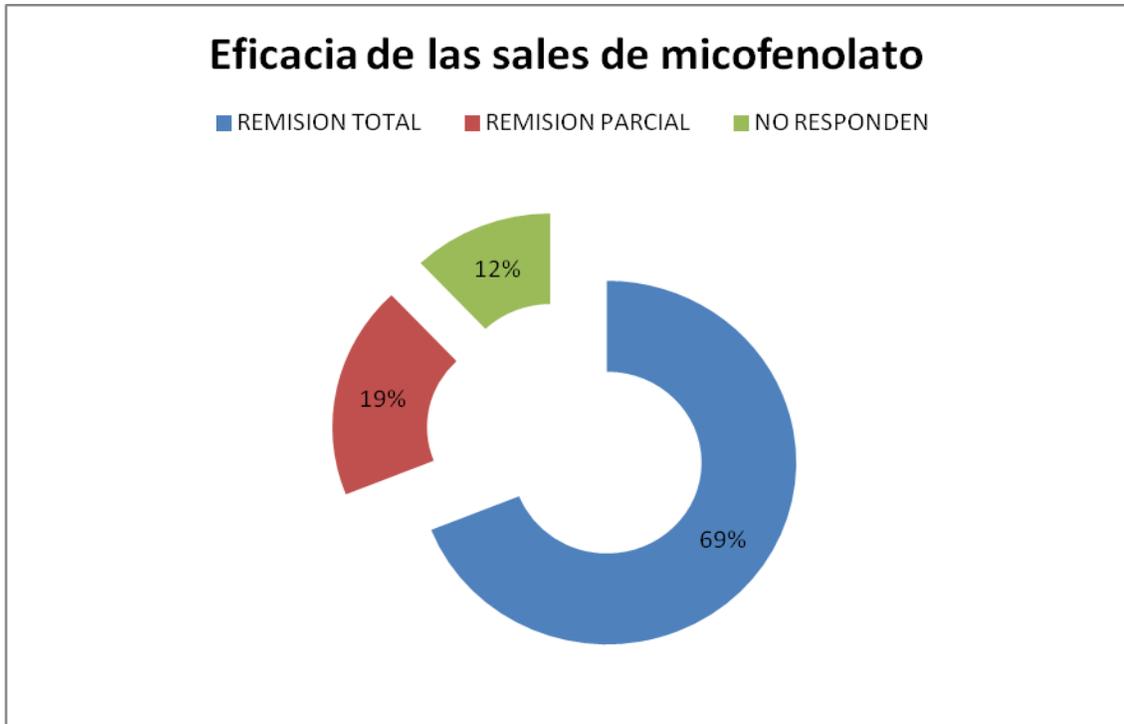
**Grafico 3: Frecuencia de comorbilidades asociadas**



**Grafico 4: Frecuencia de Efectos colaterales de las sales de micofenolato**



**Grafico 5: Eficacia de las sales de micofenolato**



**Grafico 6: Frecuencia de clases histológicas de NL**

