

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA**



**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE MEDICO  
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGIA**

---

**Efectividad del tratamiento inmunosupresor en nefritis lúpica  
en el servicio de reumatología del Hospital IV - EsSalud La  
Libertad, Trujillo.**

---

**Área de Investigación:  
Medicina Humana**

**Autor:**

**M.C. JUAN CARLOS RODRÍGUEZ BALDEÓN**

**Asesor:**

Leiva Goicochea, Juan Eduardo

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-8828-900X>

**TRUJILLO – PERÚ**

**2022**

## **I. DATOS GENERALES**

### **1. TÍTULO Y NOMBRE DEL PROYECTO**

Efectividad del tratamiento inmunosupresor en nefritis lúpica en el servicio de reumatología del Hospital IV - EsSalud La Libertad, Trujillo.

### **2. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN**

Cáncer y enfermedades no transmisibles

### **3. TIPO DE INVESTIGACIÓN**

3.1. De acuerdo a la orientación o Finalidad: Aplicada

3.2. De acuerdo a la técnica de contrastación: Analítica

### **4. ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADÉMICO**

Unidad de Segunda Especialidad – Facultad de Medicina Humana

### **5. EQUIPO INVESTIGADOR**

2.1. Autor: Juan Carlos Rodríguez Baldeón

2.2. Asesor: Dr. Juan Eduardo Leiva Goicochea

### **6. INSTITUCIÓN Y/O LUGAR DONDE SE EJECUTA EL PROYECTO**

Servicio de Reumatología del Hospital IV “Víctor Lazarte Echegaray”, EsSalud – La Libertad-Trujillo – Servicio de Reumatología. Trujillo - La Libertad – Perú

### **7. DURACIÓN**

FECHA DE INICIO: 25 de setiembre, 2019

FECHA DE TÉRMINO: 18 marzo, 2022

## **II. PLAN DE INVESTIGACIÓN**

### **1. RESÚMEN EJECUTIVO DEL PROYECTO DE TESIS**

El presente estudio es prospectivo, observacional analítico de corte longitudinal. El lupus eritematoso sistémico (LES), es una enfermedad autoinmune crónica, que consiste en la elaboración de determinados anticuerpos que se acompañan de reacción inflamatoria de tejidos conjuntivos; además de lesiones a nivel cutáneo, cardiovasculares, hematológicos, y otros (1). Así mismo, la aparición o evolución de la nefritis lúpica (NL), está condicionada por la raza, siendo mayor en afroamericanos (51%) e hispanos (43%) (además de presentar la mayor severidad y peor evolución de la enfermedad) y en la población asiática (35%) comparada con pacientes caucásicos (14 - 23%). Es por ello que el presente estudio busca determinar la efectividad del ácido micofenólico en comparación con ciclofosfamida en la mejoría clínica de la NL en pacientes que presentan esta afección en el hospital EsSalud “Víctor Lazarte Echegaray”, Trujillo. La muestra estará conformada por 15 historias clínicas de pacientes que fueron tratados con ácido micofenólico (n=15) y ciclofosfamida (n=15) La eficacia (remisión de la enfermedad) será evaluada según criterio de score SLEDAI-2K y seguridad a través de la presencia de reacciones desfavorables y nivel de adherencia parcial o total al tratamiento. Los resultados, serán evaluados en un tiempo de 24 meses que abarca el periodo 2019 - 2021. Así mismo, el test Z de comparación de proporciones, se utilizará para evaluar la eficacia y seguridad y finalmente, para el sexo y la edad, se utilizará la regresión logística.

### **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El lupus eritematoso sistémico, es una enfermedad de severidad variable, que tiende a brotes durante el proceso de su evolución (2).

En el ámbito mundial, se encuentra que más de cinco millones de personas con alguna forma de lupus eritematoso sistémico (LES), de éstos, millón y medio se encuentran en Estados Unidos; con una prevalencia mayor a los 150 por cada 100mil habitantes por año; así mismo, países europeos, está entre 28 y 71 por cada 100 mil habitantes

por año (1); además, se calcula que 16 mil personas en el mundo son diagnosticadas con LES anualmente. El sexo y la edad es independiente al diagnóstico de LES; siendo el sexo femenino entre los 15 y 44 años de edad, los de mayor riesgo. Así también, son diversas las manifestaciones clínicas afectando múltiples sistemas corporales. Del 10% al 15% de pacientes diagnosticados con LES, morirá con anticipación a causa de complicaciones de la misma enfermedad. (3)

La nefritis lúpica (NL) continúa es una de las principales causas de enfermedad renal en etapa terminal y la que se asocia con un aumento en la morbimortalidad (2). Afectando a más del 50% de pacientes con LES, incrementando la morbimortalidad, existiendo diversos motivos por el riesgo de enfermedad renal crónica, haciéndose necesario el tratamiento sustitutivo en aproximadamente el 25% de pacientes. En España, la NL es diagnosticada en mujeres en la tercera década de la vida y es la primera causa de enfermedad sistémica con afectación renal secundaria (4).

En México, el LES se presenta hasta en el 32%; además de ser la principal causa de muerte en estos países (1) se realizaron estudios en 11 pacientes con NL; encontrándose fallo en el esquema terapéutico con ciclofosfamida intravenosa aplicando como tratamiento alternativo el micofenolato de mofetilo (MMF), el mismo que en la mayoría de los estudios realizados por otros. Aun así, es necesario realizar estudios a doble ciego y con mayor cantidad de pacientes que se encuentren en momentos tempranos de la enfermedad para considerar al MMF, como primera opción para el tratamiento en la NL (5).

En Colombia, se encuentra que el 50-55% de adultos y el 75% de niños con Lupus desarrollan NL, en algún momento de su evolución (6). En Ecuador, el 47% de pacientes han presentado infecciones relacionadas con LES (1). Mientras que, en Argentina, se encontró que 15 pacientes desarrollaron afectación renal durante el embarazo, realizándose 12 biopsias renales en el puerperio, 9 (75%) eran de clase IV, 1 (8,33%) de clase III, 1 (8,33%) de clase V y 1 no estaba disponible (7).

En nuestro país el LES, ha registrado una prevalencia de 50 en 100 mil habitantes. Los estudios como el LUMINA y GLADEL (Grupo latinoamericano de estudio del lupus), cuya iniciativa es evaluar esta enfermedad en poblaciones latinoamericanas, cuenta con sólo 84 pacientes peruanos de dos hospitales de la seguridad social EsSalud, representando apenas el 5% del total de 1,480 pacientes. En el Perú, los hospitales presentan gran casuística, principalmente el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, debido a que es un hospital de referencia nacional y su población es predominantemente femenina. Sin embargo, a pesar de la frecuencia de esta enfermedad, persiste la demora en su diagnóstico. Esto es debido al desconocimiento y a la inherente amplia variedad de características iniciales, que tienen como consecuencia su manejo tardío y aumento de las complicaciones (8).

Es así, que siendo la nefritis lúpica un problema de interés mundial; se están realizando valiosos progresos en el diagnóstico y tratamiento en estas últimas décadas, aun así, se encuentran diversos aspectos que necesitan un acuerdo entre diferentes especialistas; es por ello que, la presente investigación tiene el propósito de establecer la efectividad del micofenolato comparado con la ciclofosfamida en la mejoría clínica de la nefritis lúpica.

Estudios realizados en el Hospital EsSalud “Víctor Lazarte Echeagaray” obtienen que, de 201 casos, 194 casos fueron de Artritis Reumatoide y 7 casos de Lupus Eritematoso Sistémico, las féminas fueron el género más afectado; así mismo, el grupo etario de 50-60 años en el caso de artritis reumatoide y el de 39-49 años en el caso de lupus eritematoso sistémico (9). Actualmente, sólo existen estudios preliminares sobre el tratamiento con inmunosupresores y remisión de nefritis lúpica, es por ello que el objeto de investigación, se formula con la siguiente interrogante:

### **PROBLEMA**

¿Cuál es la efectividad del ácido micofenólico y la ciclofosfamida en la remisión de la nefritis lúpica en el servicio de Reumatología del hospital IV “Víctor Lazarte Echeagaray” EsSalud La Libertad, Trujillo, 2019?

### 3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

**Liao et al.**, Taiwán revisaron los registros médicos de 54 pacientes de la etnia china Han, con NL, con la finalidad de comparar las respuestas renales entre el micofenolato mofetilo (MMF) continuo y la conversión de MMF a micofenolato sódico con cubierta entérica (EC-MPS) en la nefritis lúpica. 34 pacientes se convirtieron de MMF a EC-MPS en dosis equimolares en 2016-2018 (grupo de cambio no médico) y 20 pacientes, recibieron tratamiento continuo con MMF. Clasificándose como respondedores, a los pacientes que lograron remisión completa o parcial antes de la conversión y; a aquéllos que no lograron remisión completa o parcial se clasificaron como no respondedores. Los resultados indican que la proteinuria inicial fue mayor en el grupo de cambio no médico. Aunque se observó una elevación de la proteinuria después del cambio no médico, la concentración de creatinina sérica y la tasa de filtración glomerular estimada mejoraron. Los respondedores en el grupo de cambio no médico tenían una proteinuria más baja y niveles más altos de complemento 3. En el análisis de subgrupos, aunque el aumento modesto de la proteína en la orina diaria, los niveles de anticuerpos anti-ADN de cadena doble, la tasa de filtración glomerular estimada y los complementos 3 y 4 parecían comparables después de la conversión. Por lo que concluyen, que el cambio a EC-MPS demostró una respuesta renal a corto plazo, parecido al tratamiento continuo con MMF en NL (7).

**Van**, realizó la revisión de la posible interacción fármaco-fármaco y explicar cómo la ciclosporina afecta a la farmacocinética del micofenolato en pacientes con NL. Es probable que la dosis óptima de micofenolato mofetilo dependa del inhibidor de la calcineurina (CNI) con el que se co-administra. Además, se discuten las implicaciones clínicas, incluida la posible aparición de efectos adversos relacionados con el ácido micofenólico después de la interrupción del co-tratamiento con ciclosporina (10).

En un metanálisis realizado por **Jiang et al.**, quien evaluó la seguridad y eficacia del tratamiento inducido con micofenolato mofetilo y ciclofosfamida (CYC) para la NL, se obtuvo que, la clasificación de la

biopsia renal, podría ser en clase III-V según estándares de la OMS/ISN; así mismo los estudios revelaron que el MMF fue superior al CYC en el aumento del nivel de complemento sérico C3 [SMD = 0,475, IC del 95 % (0,230–0,719)] y la remisión completa [RR = 1,231, IC del 95 % (1,055–1,437)]. Además, cuando el nivel inicial de la proteína en orina (UPRO) fue inferior a 4 g/día, el efecto de CYC fue mejor que el de MMF [SMD = 0,303, IC del 95 % (0,014–0,591)]. No hubo diferencias significativas entre MMF y CYC en la mejora de creatinina sérica (Scr) [SMD = 0,090, IC del 95 % (-0,060–0,239)]. En cuanto a la comparación de la seguridad entre MMF y CYC, el metanálisis mostró que MMF fue superior a CYC en la disminución de la infección en pacientes caucásicos [RR = 0,727, IC del 95 % (0,532–0,993)], reduciendo el riesgo de leucopenia y anomalías menstruales en pacientes asiáticas y reducción de la frecuencia de síntomas gastrointestinales [RR = 0,639, IC del 95 % (0,564–0,724)], independientemente de la raza. Concluyendo que, MMF precede a CYC en la mejora del complemento sérico C3 y la remisión completa independientemente de la raza, así como muestra menos reacciones adversas a medicamentos para tratar la inducción de NL perteneciente al tipo III-V. Pero para los pacientes asiáticos o aquellos con niveles iniciales de UPRO inferiores a 4 g/día, CYC puede ser superior a MMF (11).

**Zhang, et al.**, en la revisión sistemática de 18 ensayos de control aleatorio (927 pacientes) para analizar la seguridad y eficacia del MMF en NL proliferativa en pacientes chino. En 14 ensayos (750 pacientes) encontró información de remisión completa (RC), remisión parcial y remisión total (TR). 02 ensayos (58 pacientes) informaron tasas de recaída durante el tratamiento de mantenimiento. La inducción de MMF mejoró significativamente la RC y la TR frente a la ciclofosfamida (riesgo relativo 1,34, intervalo de confianza del 95%: 1,13–1,58;  $P < 0,001$ ; riesgo relativo 1,16, intervalo de confianza del 95%: 1,02–1,33;  $P = 0,03$ ), y se asoció con riesgos significativamente menores de infección ( $P < 0,001$ ), amenorrea ( $P < 0,001$ ), leucopenia y alopecia. No se observaron diferencias significativas en la tasa de recaídas entre los grupos de MMF y azatioprina ( $p = 0,66$ ). Las conclusiones de este estudio, es que el MMF,

es significativamente más eficaz que la inducción con ciclofosfamida, asociándose con una incidencia reducida de infecciones, amenorrea, leucopenia y alopecia en pacientes chinos con NL proliferativa (12).

En un ensayo controlado aleatorizado, sobre terapia de inducción de la NL, **Sedhain**, evaluó y comparó la efectividad y el perfil de seguridad de dosis bajas de MMF y CYC; en 42 pacientes con NL clase de III - V, (21 por ensayo); administrándose CYC intravenoso como pulso mensual y la administración de MMF, tabletas por vía oral, en dosis diarias máximas de 1,5 en dos dosis divididas. Los resultados evidencian que, la edad media de los pacientes fue de  $25,43 \pm 10,17$  años con una relación mujer:hombre de 7,3:1. La creatinina sérica (Scr) basal media fue de  $1,58 \pm 1,38$  mg/dl y la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) fue de  $62,38 \pm 26,76$  ml/min/  $1,73\text{m}^2$ . En el control de UPRO media en 24 h se encontró  $4,35 \pm 3,71$  g por  $1,73$  m<sup>2</sup> de superficie corporal. A los 6 meses, la Scr (mg/dL) disminuyó de 1,73 a 0,96 en CYC y de 1,24 a 0,91 en el grupo MMF con una mejora en la TFGe (ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>) de 60,33 a 88,52 en CYC y de 64,42 a 89,09 en el grupo MMF. La UPRO de veinticuatro horas (gm/ $1,73\text{m}^2$ ) se redujo de 4,47 a 0,94 en CYC y de 4,5 a 0,62 en el grupo MMF. El punto final primario se logró en un mayor porcentaje de pacientes con MMF que con CYC (28,6% frente a 19%), mientras que la misma proporción de pacientes (67% en cada grupo) alcanzó el punto final secundario en ambos grupos. El número de no respondedores fue mayor en el grupo CYC que en el grupo MMF (14,3% frente a 4,8%). No hubo diferencia en la tasa de consecución del criterio de valoración secundario en los grupos CYC y MMF (3,16 frente a 3,05 meses). La aparición de eventos adversos fue mayor en el grupo CYC que en el grupo MMF (56 frente a 15 eventos). Resultados que conllevan a concluir que el MMF, utilizado relativamente en dosificación más bajas, es indistintamente eficaz para estimular la remisión, reduciendo la proteinuria y mejorando la función renal con menores eventos adversos que CYC en terapia de inducción de la nefritis lúpica proliferativa (13).

**Tian, et al.**, en una revisión sistemática de 07 estudios controlados aleatorios (con 655 pacientes), evaluaron la eficacia y seguridad de la

terapia de pulsos intravenosos intermitentes con diferentes dosis de CYC para el tratamiento de la NL. Los resultados del metanálisis no mostraron diferencias significativas entre los grupos de ciclofosfamida en dosis baja y alta en las tasas de remisión parcial, completa y total, así como en el índice de actividad de la enfermedad del lupus eritematoso sistémico (SLEDAI). Tampoco se encontraron diferencias significativas entre los 2 grupos en la toxicidad hematológica y la reacción gastrointestinal, pero sí en el riesgo de infección (razón de riesgo [RR] = 0,74, intervalo de confianza [IC] del 95 %, 0,56–0,98, inspección del efecto total Z = 2,12, P = 0,03) y trastorno menstrual (RR = 0,46, IC 95 %, 0,31–0,69, inspección del efecto total Z = 3,83, P= 0,0001) disminuyó en el grupo de ciclofosfamida en dosis bajas. Concluyendo que, no hubo una diferencia obvia entre los grupos de ciclofosfamida en dosis baja y alta en cuanto a la eficacia en el tratamiento de la NL, pero el riesgo de infección y trastorno menstrual disminuyó significativamente en el grupo de dosis baja (14).

**Gosvami et al.**, quienes en el contexto indio, analizaron la eficacia comparativa entre la ciclofosfamida en dosis bajas (biopsia quincenal) y dosis altas de ciclofosfamida, micofenolato mofetilo (MMF) y rituximab (biopsia mensual), en 222 pacientes con nefritis lúpica (NL); los resultados de los cuatro grupos se analizaron al sexto mes, encontrando que los 22 pacientes que recibieron rituximab (media, 1,9 g/día) -g dosis total); la recidiva/refractaria de la NL fue de 14 en el grupo de rituximab; así también se obtuvo una mayor respuesta renal (RR) en los grupos de dosis altas de ciclofosfamida (HDCyC) (90,3%) y rituximab (90.9%) comparado con los grupos de dosis bajas de ciclofosfamida (LDCyC) (73%) y MMF (72%). Rituximab tuvo efectividad en la enfermedad recidivante (100% RR); se encontró mayor infección con HDCyC seguida LDCyC y rituximab (p= 0,15), a diferencia del grupo MMF donde hubo mayor incidencia de efectos adversos gastrointestinales (p < 0,001). Los predictores de RR identificados fueron: rituximab (odds ratio [OR], 20,4; intervalo de confianza [IC] del 95 %, 1,9–215,7; p = 0,012), índice de actividad de la enfermedad renal por lupus eritematoso sistémico basal al inicio (OR, 0,86; IC 95 %, 0,75–0,99; p = 0,034) y duración de la enfermedad (OR,

0,98; IC 95 %, 0,97–0,99; p = 0,009). Por lo tanto, la estrategia terapéutica de mayor efectividad en pacientes con NL fueron el rituximab y las dosis altas de ciclofosfamida; siendo el rituximab muy eficaz en la enfermedad recidivante (15).

**Cumpa**, realizó un estudio descriptivo en el Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo en el 2012. Donde no fueron detectados diferencias significativas en grupos con tratamiento de MMF y ciclofosfamida intravenosa en relación a las tasas de eventos adversos, adversos graves o infecciones, sin embargo, los pacientes en ambos grupos de tratamiento, por lo general, experimentó mejoría clínica; finalmente, el objetivo principal del estudio, no se cumplió: Mostrar superioridad del MMF respecto a la vena cava inferior como tratamiento de inducción de la NL (16).

#### 4. **JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO**

Es conveniente determinar la efectividad del tratamiento con ciclofosfamida y micofenolato, como terapia que logra preservar significativamente la función renal y la calidad de vida; así mismo, porque se encuentra incluida como terapia en nefropatía lúpica de mantenimiento y en caso de reactivación, en la guía de práctica clínica de Lupus eritematoso sistémico 2011 – EsSalud (17); además estos son medicamentos que por su costo deben compensarse con tratamiento oportuno para mejorar la supervivencia del paciente y evitar una consecuente insuficiencia renal crónica de los pacientes del servicio de Reumatología del hospital EsSalud “Víctor Lazarte Echegaray”, Trujillo.

El valor práctico, radica directamente en los Médicos especialista, quienes disminuirán las tasas de morbimortalidad de los pacientes con NL, a través de una rápida respuesta farmacológica con real conocimiento de los efectos secundarios en la población con NL del servicio de Reumatología del hospital EsSalud “Víctor Lazarte Echegaray”, Trujillo, quienes, por consiguiente, se beneficiarán conservando una función renal adecuada.

#### 5. **OBJETIVOS**

Determinar la efectividad del ácido micofenólico y ciclofosfamida en la remisión de la nefritis lúpica en el servicio de Reumatología del hospital EsSalud “Víctor Lazarte Echegaray”, Trujillo.

### **Objetivos Específicos**

Identificar la efectividad del ácido micofenólico en la remisión de la nefritis lúpica en el servicio de Reumatología del hospital IV “Víctor Lazarte Echegaray” EsSalud, Trujillo

Identificar la efectividad de la ciclofosfamida en la remisión de la nefritis lúpica en el servicio de Reumatología del hospital EsSalud “Víctor Lazarte Echegaray”, Trujillo.

Determinar el tratamiento más efectivo y con menor efectos adversos en la remisión de nefritis lúpica en el servicio de Reumatología del hospital EsSalud “Víctor Lazarte Echegaray”, Trujillo.

### **6. MARCO TEÓRICO**

Dentro del marco teórico se revisará información relacionada al objeto de estudio, nefritis lúpica y tratamiento. El lupus eritematoso sistémico (LES), es una enfermedad auto-inmunitaria de etiología desconocida. Frente a su origen, se han planteado que puedan tener procedencia genética, inmunológica, ambiental, hasta debido a factores hormonales; pero finalmente el origen es desconocido (1).

Los estudios de asociación genómica, han demostrado, la presencia de más de 50 polimorfismos genéticos que influyen en la aparición de NL, entre ellos la apolipoproteína L1, el receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas y la hialuronano sintasa 2. Modificaciones en los alelos que corresponden al complejo mayor de histocompatibilidad, particularmente HLA-DR4 y HLA-DR11, generan un factor protector contra la NL, mientras que DR3 y HLA-DR15 conllevan un mayor riesgo. Se presentan además otras asociaciones, como las del STAT4, el PTPN 22 y el ITGAM. Otros estudios relacionan variantes alélicas en receptores de inmunoglobulina (Ig) G que probablemente contribuyan a las disparidades raciales y étnicas del LES y la NL (6).

También en estudios realizado en taiwaneses, se encuentran que el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) rs12979860 del interferón lambda 3/4 (IFN $\lambda$ 3/4) está significativamente asociado con la susceptibilidad al LES; Mientras estudios realizados en México, encuentran que el polimorfismo rs12979860 no juega un papel relevante

en la susceptibilidad al LES en individuos mexicanos. Aunque los genotipos de IFN $\lambda$ 3/4 parecen estar asociados con la expresión de ISG OASL-1 por PBMC de pacientes con LES (18). Así mismo, el lupus neonatal (NL), es una enfermedad en hijos de madres con anticuerpos específicos anti-Ro/La IgG por transferencia transplacentaria pasiva. El diagnóstico puede realizarse intraútero o en el período neonatal (19)

En LES, se produce la alteración en la respuesta inmunológica seguido por la producción de múltiples auto-anticuerpos que se dirigen a antígenos (3), nucleares tales como histonas y ADN, ARN (6), (5) de doble cadena, conduciendo a crear complejos inmunes circulantes que se depositan en órganos para producir daño a sus tejidos. Entre los órganos y tejidos están la piel, las articulaciones, los pulmones, los riñones y el sistema nervioso. Actualmente, la tendencia en el tratamiento busca contar con terapias biológicas por ser más específicas; entre las cuales encontramos los anticuerpos monoclonales, que resultan de la fusión en cultivo un linfocito B y una célula de mieloma. Esta propiedad de sintetizar anticuerpos del linfocito B y la capacidad de la célula de mieloma de replicarse en un cultivo se conservan (1).

La nefritis lúpica (NL), es una desafortunada combinación de variantes genéticas que se desarrolla en individuos predisponiendo y comprometiendo el sostenible soporte inmunitario al bazo nuclear endógeno. Los auto-anticuerpos que embisten los antígenos nucleares celulares, como DNA, Smith, Ro, alfa actinina, C1q, antianexina, anti-nucleosoma y proteína ribosomal, producen la formación de inmunocomplejos acumulados en diversas estructuras renales que pueden ser los podocitos, las células mesangiales, la membrana basal glomerular, las células epiteliales del túbulo proximal, las células epiteliales y las endoteliales glomerulares; además, pueden formarse in situ. Las células B y T, favorecen en la evolución de la enfermedad, mientras que la producción de autoanticuerpos nefritógenos limitados por clonación, **el reclutamiento de macrófagos y la producción de** interferón alfa y **citocinas pro-inflamatorias interleucina (IL)-2, IL-8,** conllevan a

formar complejos inmunes que desencadenan en infiltración, inflamación, desarrollan proteinuria y lesión intrarrenal (6).

Clínicamente el LES, tiene un inicio muy versátil en los pacientes, afectando a cualquier órgano o sistema con tendencia a presentar un curso progresivo en la mayoría de enfermos, que alternan con recaídas y remisiones (20); como síntomas principales e encuentran: inflamaciones periódicas, lesiones cutáneas, afección articular (artrosis, artritis), cardiovasculares y hematológicas (hipertensión arterial pulmonar, endocarditis, miocarditis), nefropatías, infecciones (nefritis, fallo renal), anemia (pancitopenia, bicitopenia, trombocitopenia), serositis (ascitis, derrame pleural) y la sepsis (infecciones de vías urinarias, herpes y neumonía) (1). El criterio diagnóstico para el lupus neonatal, es la presencia de serología materna positiva anti-Ro/La y al menos un embarazo nacido o no que presente en pre y/o post parto, lesiones cutáneas características, citopenias, afectación cardíaca, (HC, fibroelastosis endocárdica y miocardiopatía dilatada), manifestaciones hepáticas o neurológicas (19).

El LES afecta predominantemente a mujeres jóvenes. Mientras, la nefritis lúpica (NL) es la manifestación clínica más común del LES, presentado un riesgo mayor para desarrollar insuficiencia renal. Los inmunocomplejos son elementos clave para desencadenar el proceso inflamatorio cuando estos se encuentran presentes dentro del penacho glomerular, visto en la nefropatía por LES, con la subsiguiente producción in situ de mediadores de inflamación como la interleucina (IL)-6, el factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa y moléculas de apoptosis como FAS-L; la formación de las denominadas medias lunas y las características alteraciones de hialinización intersticial y tubular encontrada en esta enfermedad es ocasionada por los episodios inflamatorios crónicos(5).

En la fisiopatología del LES, el sistema inmune, específicamente los linfocitos B, no tienen la capacidad para distinguir entre lo propio y lo no propio, de modo que generan reacciones inflamatorias graves en órganos importantes. Estos linfocitos son precursores de autoanticuerpos y

citoquinas proinflamatorias, que regulan la actividad de los linfocitos T. Las citoquinas inducidas por dichos anticuerpos corresponden a (1):

Interleucina 2 (IL-2): Promueve la proliferación de células T y es producida principalmente por los linfocitos T activados. Forma parte de la respuesta de tipo Th1.

- Factor de necrosis tumoral (TNF): Es producido por monocitos, linfocitos y macrófagos. Produce un efecto antitumoral mediante mecanismo dual que incluye la inhibición de, la angiogénesis (produciendo necrosis hemorrágica del tumor) y el aumento de la respuesta inmune antitumoral.
- Interferón alfa (INF- $\alpha$ ): Es producido por un grupo de células inmunes, incluyendo linfocitos B y macrófagos. Tiene un poderoso efecto regulador de las células del sistema inmune, así como también acción antiviral y antineoplásica.

Pese a conocer esta actividad de las citoquinas, aún se desconoce parcialmente, cuál es la participación de las células B en la fisiopatología de esta enfermedad (1).

La nefritis lúpica (NL) se clasifican de acuerdo a los resultados de la biopsia renal, debido a que los datos de las evaluaciones clínica y analítica habitual, no predicen los hallazgos histológicos en la mayoría de los casos. Por lo tanto; para determinar el pronóstico y planificar el tratamiento es necesario el diagnóstico anatomopatológico. Según, ISN y la RPS en 20035, utilizando el estudio con microscopio óptico, inmunofluorescencia y microscopio electrónico, se distinguen seis clases (Ver anexo).

El principal problema de esta clasificación, es la diferenciación entre las Clases IV-S y IV-G, es decir, considerando la importancia de las lesiones segmentarias y globales sobre todo en el pronóstico y seguido por las manifestaciones clínicas y (4).

Tratamiento.

La nefritis lúpica (NL), es la enfermedad extra articular de mayor frecuencia del LES, el tratamiento tendrá a considerar: género, edad y raza, así como el grado de NL; éste último, predice la supervivencia de estos pacientes (16).

El tratamiento de las clases histológicas más graves de nefritis lúpica (clases III y IV) y de la clase V se divide en dos fases. El número y el tipo de fármacos inmunosupresores empleados, su dosis y su duración se deben decidir en función de las manifestaciones clínicas del paciente, del estado funcional renal, de las características histológicas observadas en la biopsia renal y de la evolución hacia una respuesta completa o parcial (4).

Para tratar la NL, se requieren de inmunosupresores, que presenta dos periodos: 1) Tratamiento intensivo, para inducir la remisión, que no debe exceder los 6 meses, y 2) Período de mantenimiento, más fácil, suele durar años. El tratamiento tiene por objetivo inducir y mantener emisiones parciales o completas, prevenir las recaídas y reducir la evolución a insuficiencia renal crónica y mortalidad. Luego del fracaso de los esquemas de tratamiento uno de ellos basado en la asociación de esteroides y ciclofosfamida i. v. (CFiv) (0,5-1 g/m<sup>2</sup>), siendo el tratamiento estándar durante más de 20 años; el segundo esquema basado en **administrar menor dosis de** CFiv por menor tiempo (6 pulsos i.v. de 500 mg, con dosis total acumulada de 3 g), seguido por el tratamiento de mantenimiento con azatioprina. Sin embargo, los resultados decepcionan; obteniendo el 16 - 20% de los casos no responden y hasta un 28 - 46% recaen al quinquenio después del diagnóstico. Sumándose a estos resultados, los efectos adversos de la CF como la predisposición a las infecciones y tumores (por lo general de vejiga), leucemia, cistitis hemorrágica, depresión medular y, sobretodo, fallo ovárico precoz. Actualmente, el micofenolato mofetil (MMF), inicia la tercera etapa; ha sido agregado al conjunto de fármacos potentes útiles en el tratamiento de la NL grave, específicamente las de tipo III (focal) y IV (difusa) y en mínima proporción los de tipo V (membranosa) (21). Sobre los fármacos empleados para la NL, nos ocuparemos en detalle del ácido mofenólico y de la ciclofosfamida.

El ácido micofenólico (AMP), fue desarrollado por Anthony Allison y Elsie Eugui; este fármaco inhibe la inosina monofosfato deshidrogenasa, a enzima limitante de la velocidad en la síntesis de Novo de nucleótidos de

guanosina. El MPA tiene un efecto relativamente fuerte sobre los linfocitos porque es un inhibidor más potente de la isoforma tipo II de la inosina monofosfato deshidrogenasa. La isoforma tipo II se expresa más en los linfocitos activados que la isoforma tipo I de la inosina monofosfato deshidrogenasa, que se expresa en la mayoría de los otros tipos de células. Los pro fármacos del AMP, son el micofenolato mofetilo (MMF) y el micofenolato de sodio, fármacos inmunosupresores (un tipo de medicamentos que reducen la fuerza del sistema inmunitario); debido a la deficiente biodisponibilidad del AMP, se adicionó éster de morfolinoetílico dando como resultado el MMF (10). Desde 1995 son utilizados con notable éxito en pacientes para el tratamiento profiláctico de rechazo de trasplante de órganos (22), como del trasplante renal, cardíaco y hepático. EL MMF presenta muy buena biodisponibilidad oral. En el hígado, se hidroliza a ácido micofenólico, producto activo obtenido como resultado de la fermentación de *Penicillium stoloniferum*. El ácido micofenólico inhibe la enzima inosina 5-monofosfato deshidrogenasa que forma parte de la síntesis de Novo de nucleótidos de guanosina. Los linfocitos T y B requieren exclusivamente de esta enzima para proliferar porque no cuenta con otras vías alternas, como pasa con otras células. Lo que conlleva a disminuir la síntesis de anticuerpos y la aparición de células T citotóxicas. También, disminuye la expresión de la sintetasa del óxido nítrico en la corteza renal, presenta propiedades antifibróticas y reduce la síntesis de moléculas de adhesión.

La dosificación puede ser entre 500 y 3.000 mg/día, se debe considerar que dosis que superan los 2.000 mg/día están asociadas a mayores efectos adversos. Aún está por determinar el nivel sérico del ácido micofenólico, aunque la concentración comprendida entre los 3,5 y 4,5 mg/l podrían ser adecuadas; como fármaco seguro y eficaz para tratar la NL grave (formas proliferativas y algunas membranosas) que aún tengan preservada la función renal que pueda reemplazar el tratamiento estándar con CFiv. Su uso está contraindicado para gestantes y el aumento de su toxicidad depende de la reducción del filtrado glomerular; por lo tanto, puede ser peligroso en pacientes con deterioro importante de la función

renal. Los efectos secundarios son fundamentalmente gastrointestinales (22), (diarrea, náuseas) que se pueden reducir con espaciamiento de las dosis y con inicio de forma progresiva.

El micofenolato sódico con cubierta entérica mejora la sintomatología intestinal (250 mg de MMF equivalen a 180 mg de micofenolato sódico). También predispone a las infecciones, leucopenia y anemia, pero con menos frecuencia que otros inmunosupresores. Recientemente se han comunicado casos de leuco-encefalopatía multifocal progresiva.

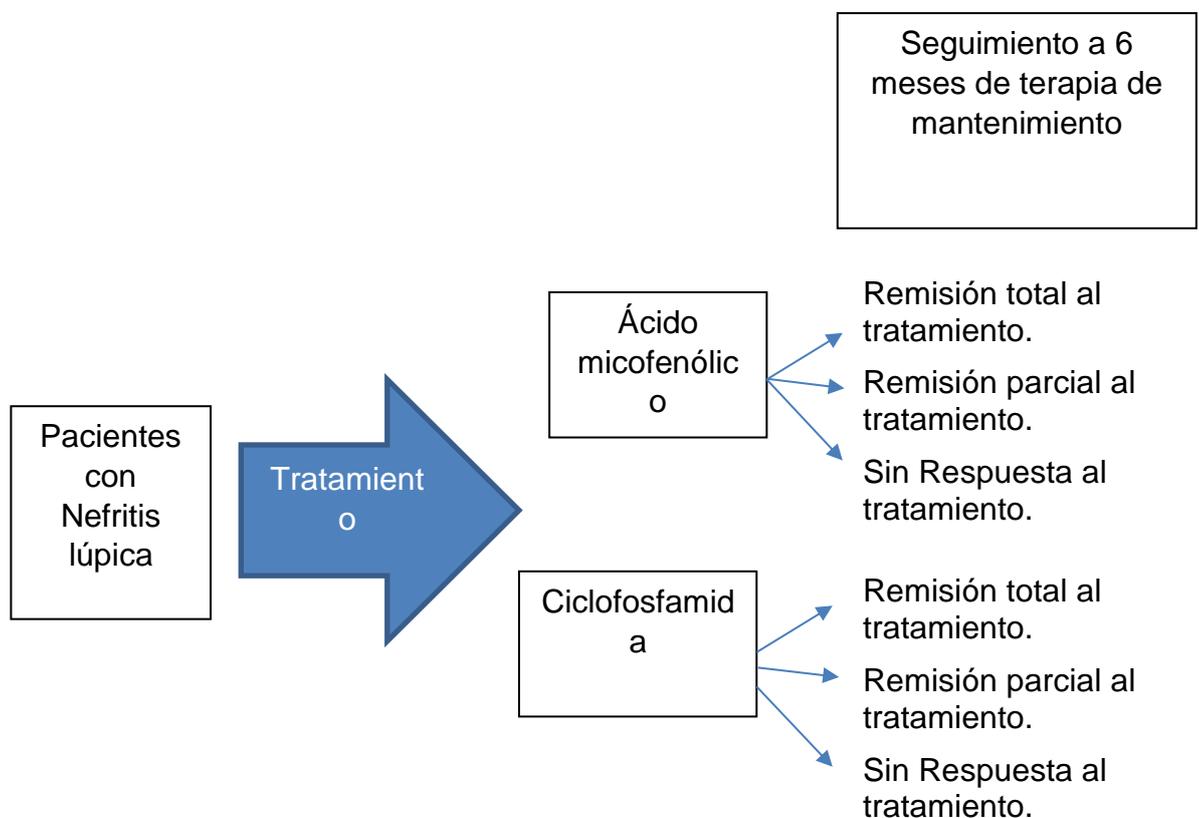
## 7. HIPÓTESIS

El ácido micofenólico es efectivo comparado con ciclofosfamida en la remisión de la nefritis lúpica en el servicio de Reumatología del hospital IV “Víctor Lazarte Echegaray” EsSalud, Trujillo, 2019.

## 8. MATERIAL Y METODOLOGÍA

### a. Diseño de estudio

La presente investigación es de análisis de cohorte retrospectivo y no aleatorizado.



## **b. Población, muestra y muestreo**

### **La población de estudio:**

Estará conformada por 136 Pacientes con diagnóstico de nefritis lúpica, que reciben terapia de mantenimiento con ácido micofenólico o con ciclofosfamida en el servicio de Reumatología del Hospital EsSalud "Víctor Lazarte Echegaray", Trujillo, durante los años del 2019 al 2021; y que cumplan con los criterios de selección:

### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes, con edad mayor e igual a 18 años con diagnóstico de nefritis lúpica.
- Pacientes con nefritis lúpica que se encuentran con tratamiento de ácido micofenólico.
- Usuarios con NL que se encuentran con tratamiento de ciclofosfamida
- Pacientes con Creatinina sérica normal, con micro hematuria o proteinuria no nefrótica

### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes menores de 18 años de edad.
- Creatinina mayor a 3 mg/dl
- Cáncer, hipertensión no controlada, infección activa y resistencia para tomar medicamentos.
- Pacientes trasladados a otros establecimientos o retirados de forma voluntaria u otro fin desconocido.
- Pacientes con historias clínicas con información incompleta.

**Muestra;** El estudio será tipo censal, por conveniencia debido al tamaño de la población.

## **c. Definición operacional de variables**

**Variable independiente (V.I.):** Tratamiento inmunosupresor

**Variable dependiente (V.D.):** Remisión de la nefritis lúpica

**V.I.:** Los inmunosupresores, son tratamientos de nefritis lúpica; definido como el mejor tratamiento de elección para proteger la función renal contra la necesidad de diálisis a más largo plazo y también evitar los efectos secundarios. Los fármacos que estarán

incluidos para la presente investigación, son el ácido micofenólico y ciclofosfamida.

**V.D:** La nefritis lúpica, definida como inflamación de los riñones que imposibilita el correcto funcionamiento en los pacientes diagnosticados con LES y mediante biopsia renal. La remisión de la NL, es cuando los signos y síntomas disminuyen (remisión parcial) o desaparecen (remisión total); y cuando se mantienen (sin respuesta).

VARIABLE	TIPO	ESCALA	INDICADOR	INDICE
<b>Independiente:</b> Tratamiento inmunosupresor	Cuantitativa	Nominal	MMF Ciclofosfamida:	Si / No  SI / No
<b>Dependiente:</b> Remisión de la NL	Cuantitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Respuesta al tratamiento</li> <li>Efectos secundarios: Infección, infertilidad, alopecia</li> <li>Analíticas:</li> <li>● Creatinina (reducción en un 50%)</li> <li>● Proteinuria (disminución en 50% del valor inicial; o la reducción en &lt;300 mg x 24 h)</li> <li>● Sedimento urinario (con hematíes menos de 3)</li> <li>● Presencia de leucocituria. (en menos 50%)</li> <li>● Presencia de Cilindros hemáticos</li> <li>● Presencia de Hematíes dismórficos</li> </ul>	Parcial, completa, sin respuesta.  Si / No  Si / No  Si / No  Si / No  Si / No  Si / No

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presencia de actividad inmunológica (anti-ADNn, C3, C4)</li> </ul>	
--	--	--	---	--

\*Hematuria. No se considera dentro de los indicadores, porque podría interferirse por la recolección de la muestra urinaria; asimismo en pacientes tratados con ciclofosfamida, necesariamente no es un indicador de actividad inflamatoria (4).

#### d. Procedimientos y Técnicas

El procedimiento administrativo se efectuará de acuerdo a la normativa vigente, con la presentación del proyecto al Comité de Ética Institucional de la UPAO, luego, se presentará la solicitud de autorización de ejecución del proyecto a la Dirección del Hospital EsSalud “Víctor Lazarte Echegaray” del distrito de Trujillo; acto seguido se procede a coordinar con el jefe del Servicio de Reumatología y de la Unidad de Archivo del Servicio de Estadística e Informática del hospital para acceder a las historias clínicas de los pacientes según diagnóstico de nefritis lúpica para registrar los datos necesarios para el desarrollo del presente estudio.

Los datos serán registrados en una ficha de recolección, que incluirán datos demográficos, aspectos clínicos encontrados durante la admisión, exámenes clínicos y auxiliares, estadio de la enfermedad, tratamiento inicial y de mantenimiento a los 6 meses, hallazgos histopatológicos, seguimiento del paciente.

Para efecto de la presente investigación los datos recopilados serán a partir del 01 de enero del 2019 al 31 de diciembre del 2021. se considera **remisión parcial** con proteinuria disminuida en 50% del valor inicial o la reducción de su valor a menos de 1 gramo en 24 horas, cuando disminuyen los leucocitos y glóbulos rojos en orina en 50% y se encuentre estabilización de la creatinina; **remisión completa** definida por la disminución en la proteinuria en valor menor a 300 mg por 24 horas, con sedimento urinario con hematíes menos

de 3, con leucocitos menos de 5 por campo de alto poder y reducción de la creatinina en un 50% o alcanzando un valor normal.

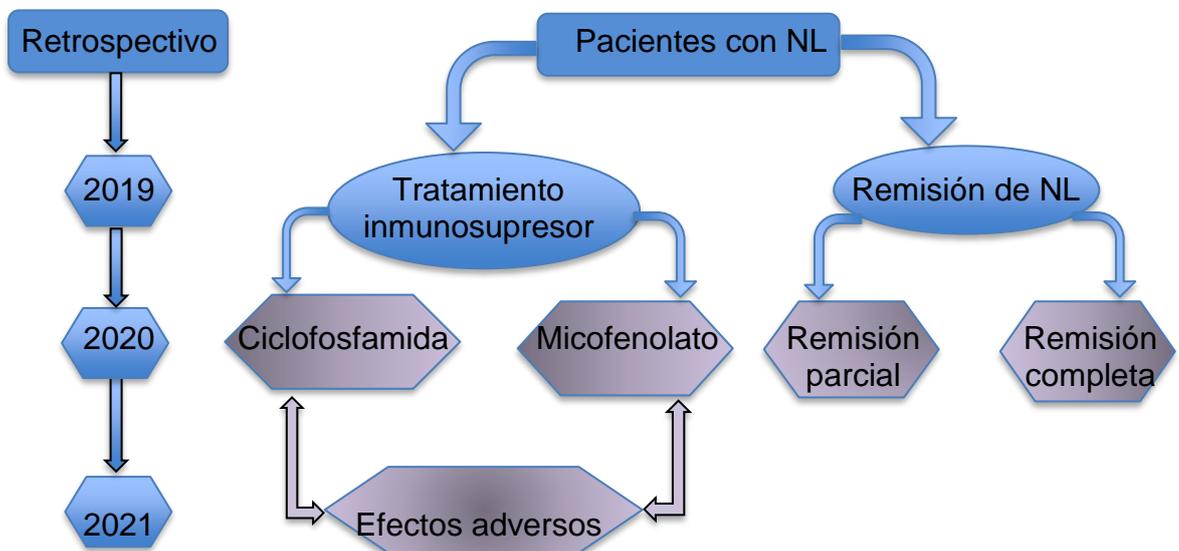
Los citostáticos utilizados fueron ciclofosfamida 500 mg IV cada 15 días por 6 dosis o 500 a 1000 mg/mt<sup>2</sup> cada mes, por 3 meses, seguido por una dosis de 1 mg/kg/día, vía oral, por máximo 6 meses. El micofenolato mofetilo se administró a dosis de 1 gramo vía oral cada 12 horas independientemente del peso corporal.

Mensualmente durante 6 meses y luego cada 2 a 3 meses, se evaluaron cuadro hemático completo, creatinina, BUN, examen de orina, depuración de creatinina y proteínas en orina de 24 horas. Cada 6 meses C3, C4, ANAS, Anti-DNA nativo y los niveles de ciclofosfamida o micofenolato.

Los datos recogidos serán procesados en el paquete estadístico SPSS v. 25.0, para su procesamiento.

e. **Plan de análisis de datos**

**Diseño** de cohorte retrospectivo, que sigue el siguiente esquema:



**El plan de análisis:**

Se analizarán las variables demográficas (edad, sexo, procedencia); clínicas (hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad tiroidea, TBC con diagnóstico previo a NL, tiempo de enfermedad

LES, índice de actividad, índice de cronicidad), reacciones adversas al tratamiento inmunosupresor (infecciones, infertilidad, alopecia); analíticas (proteinuria en 24 horas, creatinina sérica, SLEDAI), Grado de respuesta a los 6 meses de haber iniciado el tratamiento inmunosupresor (sin respuesta, respuesta parcial y respuesta completa).

La población se dividió en aquéllos que recibieron tratamiento con micofenolato y otro grupo con tratamiento con ciclofosfamida.

#### **A. Registro y procesamiento de datos**

Los datos obtenidos, se registrarán en una ficha de registro elaborada por el autor y que servirá para la elaboración de la base de datos en el programa Excel y se procesarán en el programa SPSS V.26.

#### **B. Estadística Descriptiva:**

Los resultados del tratamiento con ácido micofenólico y ciclofosfamida, así como la remisión de la nefritis lúpica, serán presentados en tablas de frecuencias de doble entrada con el fin de explicar las características generales respecto a la seguridad del tratamiento en cuanto a las reacciones adversas y grado de adherencia.

#### **C. Inferencia estadística:**

Se analizarán la comparación del tratamiento indicado con ácido micofenólico y ciclofosfamida en la remisión de la NL. Es así que, los datos encontrados serán tratados con un nivel de significancia del 5%; a través, de la prueba estadística "t" de Student, que permitirá determinar si existe diferencia significativa entre valores promedios en el tratamiento con ácido micofenólico y ciclofosfamida en la remisión de NL, así como las comparaciones entre grupos se utilizará el test de Chi cuadrado para los datos cualitativos.

#### **D. Aspectos éticos**

El estudio requerirá de la aprobación del comité de ética de UPAO y del Hospital.

Por ser un estudio retrospectivo, no se requiere de consentimiento informado. Para la revisión de las historias clínicas, se asegurará la codificación de cada una de ellas para asegurar la privacidad del paciente y confiabilidad de los datos.

## 9. CRONOGRAMA DE TRABAJO

Será desarrollado en 12 meses y de acuerdo a las siguientes etapas (ver capítulo I, punto 7).

N°	Etapas	Tiempo	MES												
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
1	Elaboración del proyecto		■	■	■										
2	Presentación del proyecto				■	■									
3	Revisión bibliográfica				■										
4	Reajuste y validación de instrumentos				■	■									
5	Trabajo de campo y captación de información					■	■								
6	Procesamiento de datos						■								
7	Análisis e interpretación de datos							■	■						
8	Elaboración del informe								■	■	■				
9	Presentación del informe										■	■			
10	Sustentación													■	

## 10. PRESUPUESTO DETALLADO

El financiamiento de la presente investigación será cubierto en su totalidad por el autor.

Bienes y materiales				
Código MEF	Recursos	Cantidad	Costo unitario	Costo total
2. 3. 1 5. 1 1	USB	01	65.00	65.00
2. 3. 1 5. 1 1	CD	02	1.50	3.00
2. 3. 1 5. 1 2	Papel bond A4	200	0.10	20.00
2. 3. 1 5. 1 2	Bolígrafo	6	1.50	9.00

2. 3. 1 5. 1 2	Resaltador	2	2.00	4.00
2. 3. 1 5. 1 2	Corrector	1	2.50	2.50
Sub Total				103.00

Servicios				
Código MEF	Recursos	Cantidad	Costo unitario	Costo total
2. 3. 2 7. 11 6	Impresiones a color	160	0.10	16.00
2. 3. 2 7. 11 6	Impresiones en negro	40	0.50	20.00
2. 3. 2 7. 11 99	Fotocopia	200	0.10	200.00
2. 3. 2 7. 11 99	Espiralados	4	5.00	20.00
2. 3. 2 7. 11 6	Encuadernado	3	60.00	180.00
2. 3. 2 2. 2 3	Internet x mes	8	60.00	480.00
2. 3. 2 2. 2	Telefonía x mes	8	29.00	232.00
2. 3. 2 2. 1 1	Energía eléctrica x mes	8	30.00	240.00
	Total			1388

### Resumen

Descripción	Sub. total	Total
<b>Bienes y materiales</b>	103.00	
Servicios	1388.00	
	Total	1491.00

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Chavarría-Tapia A, Fernández-Corella A, Marengo-Acosta H, Shen-Zhou Y, Ugalde-Zumbado M, Mora-Román JJ. Anticuerpos monoclonales y el tratamiento del lupus eritematoso sistémico. Rev. Tecnol en Marcha [Internet]. 2021 feb 11; Available from: [https://revistas.tec.ac.cr/index.php/tec\\_marcha/article/view/4654](https://revistas.tec.ac.cr/index.php/tec_marcha/article/view/4654)
2. Santacruz JC, Mantilla MJ, Ballesteros JG, Bello JM, Londoño J.

- Actualización de las terapias disponibles para la nefritis lúpica refractaria. Rev Colomb Reumatol [Internet]. 2021 Dec; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0121812321001754>
3. González Jiménez D, Mejía Bonilla S, Cruz Fallas M. Lupus eritematoso sistémico: enfoque general de la enfermedad. Rev. Médica Sinerg [Internet]. 2021;6(1): e630. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/sinergia/rms-2021/rms211f.pdf>
  4. Ruiz Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, Jiménez Alonso J, Praga M, Pallarés L, et al. Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. Documento de consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.). Nefrología [Internet]. 2012; 32(S1):1–35. Available from: <https://www.revistanefrologia.com/es-diagnostico-tratamiento-nefritis-lupica-documento-articulo-X0211699512000647>
  5. Daza L, Pérez S, Velasco U, Hernández M. Micofenolato de mofetilo en nefritis lúpica refractaria a ciclofosfamida intravenosa. Reumatol Clínica [Internet]. 2006; 2(5):247–50. Available from: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-pdf-S1699258X06730558>
  6. Martínez Ávila MC, Almanza Hurtado AJ, Rodríguez Blanco JD, Rodríguez Yáñez T, Daza Arnedo R, Aroca Martínez G. Nefropatía lúpica: una puesta al día. Rev Colomb Reumatol [Internet]. 2021 Oct; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0121812321001274>
  7. Quaglia MI, Cucchiario N, Serrano R, Tissera YS, Albiero JA, Savio VG, et al. PANLAR Abstracts 2021. JCR J Clin Rheumatol [Internet]. 2021 Aug; 27(5S):S1–146. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/RHU.0000000000001781>
  8. Córdova Cruzado MS. Lupus Erimatoso Sistémico (les) [Internet]. Universidad Tecnológica de los Andes; 2017. Available from: <https://repositorio.utea.edu.pe/handle/utea/54>
  9. Lozada Díaz YD. Incidencia de Artritis Reumatoide y Lupus Eritematoso Sistémico según las pruebas de anticuerpos Antinucleares y anticuerpos

- Anti ácido desoxirribonucleico en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray – Trujillo. Enero –diciembre 2016 [Internet]. Universidad Alas Peruanas; 2017. Available from: <https://repositorio.uap.edu.pe/handle/20.500.12990/2239>
10. Van Gelder T. How cyclosporine reduces mycophenolic acid exposure by 40% while other calcineurin inhibitors do not. *Kidney Int* [Internet]. 2021; 100(6):1185–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34284043>
  11. Jiang Y-P, Zhao X-X, Chen R-R, Xu Z-H, Wen C-P, Yu J. Comparative efficacy and safety of mycophenolate mofetil and cyclophosphamide in the induction treatment of lupus nephritis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2020 Sep 18; 99(38):e22328. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/MD.00000000000022328>
  12. Zhang H, Zhou M, Han X, Yang Y, Yu X. Mycophenolate mofetil in the treatment of Chinese patients with lupus nephritis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2020 Aug 14; 99(33):e21121. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/MD.00000000000021121>
  13. Sedhain A, Hada R, Agrawal RK, Bhattarai GR, Baral A. Low dose mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide in the induction therapy of lupus nephritis in Nepalese population: a randomized control trial. *BMC Nephrol* [Internet]. 2018 Dec 11; 19(1):175. Available from: <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-018-0973-7>
  14. Tian M, Song X, Dong L, Xin X, Dong J. Systematic evaluation of different doses of cyclophosphamide induction therapy for lupus nephritis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017 Dec; 96(51): e9408. Available from: <https://journals.lww.com/00005792-201712220-00146>
  15. Goswami RP, Sircar G, Sit H, Ghosh A, Ghosh P. Cyclophosphamide Versus Mycophenolate Versus Rituximab in Lupus Nephritis Remission Induction. *JCR J Clin Rheumatol* [Internet]. 2019 Jan; 25(1):28–35. Available from: <http://journals.lww.com/00124743-201901000-00006>
  16. Cumpa Dávila MJ. Micofenolato mofetil para tratamiento de inducción de la nefritis lúpica ¿es suficiente la evidencia existente? *Rev. del Cuerpo*

- Médico Hosp Nac Almanzor Aguinaga Asenjo [Internet]. 2012;5(2):22–4. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4031384>
17. Seguro Social del Perú. Guía de práctica clínica de lupus eritematoso sistémico [Internet]. Gerencia de Prestaciones Hospitalarias - Gerencia Central de Prestaciones de Salud. Lima: Resolución de Gerencia Central de Prestaciones de Salud N° 19-GCPS-ESSALUD-2011; 2011. p. 51. Available from: [http://www.essalud.gob.pe/transparencia/pdf/informacion/guia\\_lupus\\_eritematoso2011.pdf](http://www.essalud.gob.pe/transparencia/pdf/informacion/guia_lupus_eritematoso2011.pdf)
  18. Juárez-Vicuña Y, Pérez-Ramos J, Adalid-Peralta L, Fausto S, Ortiz-Segura M del C, Martínez-Martínez AL, et al. 22° Congreso PANLAR: Miami, FL, 12-15 de agosto de 2020. J Clin Rheumatol [Internet]. 2020; 26(3S):S1–150. Available from: [https://journals.lww.com/jclinrheum/Fulltext/2020/04001/22nd\\_PANLAR\\_Congress\\_\\_Miami,\\_FL,\\_August\\_12\\_15\\_2020.1.aspx](https://journals.lww.com/jclinrheum/Fulltext/2020/04001/22nd_PANLAR_Congress__Miami,_FL,_August_12_15_2020.1.aspx)
  19. Maldini C, Otaduy C, Mollerach FB, Scolnik M, Virasoro BM, Pisoni C, et al. Resúmenes, 21° Encuentro PANLAR: Quito, Ecuador, abril, 2019. J Clin. Rheumatol [Internet]. 2019;25:S1–96. Available from: [https://journals.lww.com/jclinrheum/Fulltext/2019/04001/Abstracts,\\_21st\\_PANLAR\\_Meeting\\_\\_Quito,\\_Ecuador,.1.aspx](https://journals.lww.com/jclinrheum/Fulltext/2019/04001/Abstracts,_21st_PANLAR_Meeting__Quito,_Ecuador,.1.aspx)
  20. Andrade-Ortega L, Irazoque-Palazuelos F, López-Villanueva R, Barragán-Navarro Y, Bourget-Pietrasanta F, Díaz-Ceballos M de los Á, et al. Eficacia de rituximab comparado con ciclofosfamida en pacientes con manifestaciones graves de lupus eritematoso generalizado. Estudio aleatorizado y multicéntrico. Reumatol Clínica [Internet]. 2010 Sep;6(5):250–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1699258X10000628>
  21. Rivera Hernández F. Micofenolato en la nefritis lúpica. NefroPlus [Internet]. 2009; 2(3):17–23. Available from: <https://www.revistanefrologia.com/es-micofenolato-nefritis-lupica-articulo-X1888970009000249>
  22. Liao Y-W, Hung W-T, Chen Y-M, Hsu C-Y, Lin C-H, Hsieh T-Y, et al.

Comparison of Renal Responses Between Continuous Mycophenolate Mofetil and Conversion from Mycophenolate Mofetil to Enteric-Coated Mycophenolate Sodium in Lupus Nephritis. JCR J Clin Rheumatol [Internet]. 2022 Mar; 28(2):e633–7. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/RHU.0000000000001780>

23. Hernández Sampieri R, Fernández Collado C, Baptista Lucio P. Metodología de la investigación [Internet]. 6ta ed. Mc GRAW-HILL / INTERAMERICANA EDITORES SADCV, editor. México; 2014. 634 p. Available from: [https://periodicooficial.jalisco.gob.mx/sites/periodicooficial.jalisco.gob.mx/files/metodologia\\_de\\_la\\_investigacion\\_-\\_roberto\\_hernandez\\_sampieri.pdf](https://periodicooficial.jalisco.gob.mx/sites/periodicooficial.jalisco.gob.mx/files/metodologia_de_la_investigacion_-_roberto_hernandez_sampieri.pdf)

## 10. Anexos

Instrumentos de recolección de datos.

### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Marcar o llenar según corresponda.

Fecha:...../ ..... / 2022...

Código	H.C.I.			
Edad: . ____ años	Sexo: (F) (M)	Procedencia natal:		
Antecedentes otras patologías				
Diabetes 2	HTA			
Enf. Tiroideas	TBC Previa			
Otras	Especifique			
Tiempo de enf, LES	..... años	Biopsia diagnóstica		Fecha:
		Clase I	Clase II	Clase III
		Clase IV	Clase V	Clase VI
Índice de actividad			Índice de cronicidad	
Inmunofluorescencia:				
Medicamentos usados previamente	Ciclofosfami da			
	Dosis total	Gr.:	Tiempo:	Meses:
	Micofenolat o			
	Dosis total	Gr.:	Tiempo:	Mese:

Reacciones adversas al tratamiento inmunosupresor:				
Proteinuria 24 horas				
Creatinina sérica				
SLEDAI				
GRADO DE RESPUESTA		1er control		2do control
Sin respuesta				
Respuesta parcial				
Respuesta completa				

## Carta de autorización a Director del Hospital EsSalud

Tabla 1. Clasificación de la nefritis lúpica según ISN/RPS (2003)

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

Fotografías.