



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**CICLOFOSFAMIDA VERSUS MICOFENOLATO
EN NEFRITIS LÚPICA
HOSPITAL NACIONAL HIPÓLITO UNANUE 2015-2019**

PRESENTADA POR
HELLEN YOSSELYN NUÑEZ CASTILLO

ASESOR
MGTR. RICARDO CARREÑO ESCOBEDO

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN NEFROLOGÍA**

**LIMA – PERÚ
2020**



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**CICLOFOSFAMIDA VERSUS MICOFENOLATO
EN NEFRITIS LÚPICA
HOSPITAL NACIONAL HIPÓLITO UNANUE 2015-2019**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR

EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN NEFROLOGÍA

**PRESENTADO POR
HELLEN YOSSELYN NUÑEZ CASTILLO**

**ASESOR
MGTR. RICARDO CARREÑO ESCOBEDO**

LIMA, PERÚ

2020

ÍNDICE

Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	3
1.3 Objetivos	3
1.4 Justificación	3
1.5 Viabilidad y factibilidad	4
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	5
2.1 Antecedentes	5
2.2 Bases teóricas	6
2.3 Definición de términos básicos	9
CAPÍTULO III: HIPOTESIS Y VARIABLES	10
3.1 Formulación de la hipótesis	10
3.2 Variables y su operacionalización	10
CAPÍTULO IV: METODOLOGIA	11
4.1 Tipos y diseño	11
4.2 Diseño muestral	11
4.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos	12
4.4 Procesamiento y análisis de los datos	12
4.5 Aspectos éticos	12
CRONOGRAMA	13
PRESUPUESTO	14
FUENTES DE INFORMACIÓN	15
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumentos de recolección de datos	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica que llega a afectar múltiples órganos y tejidos, de los cuales el desarrollo de una enfermedad renal es el predictor más importante de morbimortalidad. El compromiso renal está indicado por la presencia de hematuria, proteinuria o disminución de la función renal, y requiere confirmación por medio de una biopsia renal (1).

La incidencia y prevalencia de la nefropatía lúpica están influenciadas por la edad, el sexo, origen étnico, región geográfica, criterios de diagnóstico utilizados y métodos de determinación, pero en todas las poblaciones, la enfermedad renal clínicamente importante ocurrirá en aproximadamente el 50% de los pacientes con LES (2).

La máxima incidencia de lupus es entre las edades de 15 - 45 años, con una clara superioridad en mujeres que superan en número a los hombres de 8-15:1. Entre los pacientes con lupus, la nefritis lúpica afecta a ambos sexos por igual, pero es más grave en niños y en hombres y menor, en adultos mayores.

Aproximadamente el 10% de los pacientes con nefritis lúpica desarrollarán enfermedad renal crónica (ERC) (2); sin embargo, esto depende de la clase histológica. Se encontró que el riesgo de ERC durante 15 años era tan alto como el 44% en la clase histológica tipo 4 de la nefritis lúpica (3).

Los pacientes con nefritis lúpica mueren antes que aquellos pacientes con LES, pero sin nefritis y tienen una tasa de mortalidad estandarizada de 6-6.8 versus 2.4 en el lupus sin afectación renal (4). Esto se incrementa a 14 para aquellos con enfermedad renal crónica y 63 para aquellos con ERC-5 (5). Sin embargo, si se logra la remisión de la nefritis lúpica a través del tratamiento, la supervivencia a 10 años se duplica al 95% (6).

La nefritis lúpica está presente en casi el 50% de los pacientes con LES, y se

desarrolla durante los primeros cinco años después del diagnóstico. Es uno de los principales predictores de mortalidad, y su remisión mejora significativamente la supervivencia del paciente. La prevalencia de la nefropatía en el momento del diagnóstico de LES es del 16%, y alcanza un 39% durante la evolución de la enfermedad (7).

Aunque el objetivo de la terapia inicial es inducir una remisión renal completa, esto ocurre únicamente en solo el 30-40% de los pacientes con nefritis lúpica a los 12 meses (8).

La evidencia en apoyo de agentes y regímenes terapéuticos específicos debe tratarse con precaución, debido a los pequeños tamaños de los estudios, los métodos no controlados o no cegados y a la heterogeneidad, tanto en las presentaciones de la nefritis lúpica como en las respuestas al tratamiento (8).

Al momento, hay discrepancias con respecto al tratamiento de la NL. Por tal motivo, existe la necesidad de conocer el fármaco inmunosupresor que tenga mejor eficacia y seguridad. Los más recomendados en la terapia de inducción son: ciclofosfamida intravenosa (CIV) o micofenolato mofetil (MMF).

Según los estudios, el MMF no es inferior a la CIV o, en algunas circunstancias, puede, incluso, ser superior, y tener menor efecto secundario en las diversas formas de NL (7).

En hispanos y afroamericanos con NL, la respuesta es menor con CIV comparado a rasas caucásicas y asiáticas. El MMF es una mejor opción (7).

Según el registro de biopsias realizadas en 2018 del servicio de Nefrología en el Hospital Nacional Hipólito Unanue, se atendieron aproximadamente 50 pacientes con nefritis lúpica, a predominio de sexo femenino y en edad fértil, pero no se tienen datos estadísticos de los pacientes tratados con ciclofosfamida y micofenolato (9).

El presente estudio tiene como finalidad contribuir a un mejor conocimiento del uso de MMF en comparación con ciclofosfamida en pacientes con nefritis lúpica, en fase de inducción.

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es la efectividad de la ciclofosfamida versus el micofenolato en el tratamiento de pacientes con nefritis lúpica del Hospital Nacional Hipólito Unanue durante 2015-2019?

1.3 Objetivos

Objetivo general

Comparar la efectividad del tratamiento del micofenolato versus ciclofosfamida en pacientes con nefritis lúpica del Hospital Nacional Hipólito Unanue durante 2015-2019.

Objetivos específicos

Analizar los efectos adversos del tratamiento de ciclofosfamida en pacientes con nefritis lúpica.

Analizar los efectos adversos del tratamiento de micofenolato en pacientes con nefritis lúpica.

Determinar la asociación entre la actividad de LES y la efectividad del tratamiento de ciclofosfamida en pacientes con nefritis lúpica.

Determinar la asociación entre la actividad de les y la efectividad del tratamiento de micofenolato en pacientes con nefritis lúpica.

Analizar remisión parcial en pacientes que recibieron tratamiento de CIV.

Analizar remisión parcial en pacientes que recibieron tratamiento de MMF.

1.4 Justificación

La nefritis lúpica es una complicación frecuente y potencialmente seria, con alto

índice de mortalidad y morbilidad en pacientes con LES. Es por ese motivo la importancia del tratamiento inmunosupresor como tratamiento de inducción y de mantenimiento, ya que remitirá el daño renal y aumentará la supervivencia de los pacientes.

El estudio contribuirá con menos ingresos hospitalarios, mejor accesibilidad a terapia ambulatoria para mayor confort de los pacientes. Así mismo, menos gastos hospitalarios e insumos.

1.5 Viabilidad y factibilidad

El Hospital Nacional Hipólito Unanue ha autorizado esta investigación, además de contar con el apoyo del Servicio de Nefrología de dicho hospital.

El estudio será autofinanciado por el investigado y se cuenta con los recursos económicos para desarrollarla.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Ginzler et al. realizaron un estudio con 140 pacientes (71 con MMF y 69 con CIV). El 22% con micofenolato mofetil (MMF) y el 5.8% con ciclofosfamida intravenosa (CIV) tuvieron una remisión completa, con una diferencia absoluta de 16.7 (IC: 95%, 5.6 – 27.9 P= 0.005). Se demostró que el MMF tiene superioridad a la CIV (10).

Sinclair A et al., en 2007, realizaron un ensayo ALMS, uno de los más grandes jamás realizados en nefritis lúpica. Fue un prospectivo aleatorizado realizado en 88 centros en todo el mundo. Utilizaron un diseño de dos fases para evaluar las estrategias de inducción y de mantenimiento. Durante la inducción, se evidenció que el MMF mostró equivalencia terapéutica con respecto a CIV para el tratamiento de la NL (11).

En 2012, Morris, H. K., Canetta, P. A., & Appel, G. B hallaron que la incidencia de eventos adversos encontradas en diversos estudios ha mostrada similitudes para ambos inmunosupresores. Cabe mencionar a la diarrea como evento adverso frecuente en MMF y en CIV la presencia de náuseas, vómito y alopecia (12).

En un metanálisis realizado en Colombia, en 2014, se llegó a corroborar que el MMF tenía una eficacia similar que la CIV en términos de remisión parcial y completa. Se puso en evidencia que había menor riesgo de irregularidades menstruales, infecciones y alopecia con los que recibieron MMF (13).

En 2019, Appel GB estudió a 370 pacientes con nefritis lúpica clase III – V. Se detectó una respuesta al tratamiento de MMF (56.2%) en comparación al CIV (53%) (14).

Mejia et al., en 2015, analizaron a 165 pacientes con nefritis lúpica clases III, IV o V, distribuido por tratamiento farmacológico en tres grupos: MMF (dosis > 2g/día por 6 meses, n = 63), CIV (0.7g/m² de superficie corporal mensual por 6 pulsos, n = 66) o azatioprina (AZA; dosis > 1.5 mg/kg/día por 6 meses, n = 36). La mediana de seguimiento fue de 31 ± 18 meses. El objetivo final primario fue la proporción de

pacientes que lograron una respuesta renal completa. La inducción de MMF fue superior a la CIV (HR 2.00, IC 95% 1.23–3.25, $p = 0.005$). MMF también fue superior en la respuesta renal al tratamiento y en los resultados de supervivencia sin recaídas (15).

En 2005, Ong et al. compararon 44 pacientes de ocho centros con nefritis lúpica recién diagnosticados, clase III o IV, fueron asignados aleatoriamente a MMF (2g/día) durante 6 meses o CIV (0.75-1g/m²) mensualmente durante 6 meses además de corticosteroides. La remisión se produjo en 13 de 25 pacientes (52%) en el grupo de CIV y 11 de 19 pacientes (58%) en el grupo de MMF ($P = 0.70$). Se obtuvo remisión completa con un 12% con la CIV y 26% con MMF. El puntaje del índice de actividad fue similar en ambos grupos. Veinticuatro biopsias renales de seguimiento al final de la terapia mostraron una reducción significativa en la puntuación de actividad en ambos grupos (16).

En 2018 Gadakchi et al. encontró que 67 pacientes estudiados 40% de los pacientes tratados con MMF tuvo una remisión completa y 42% remisión parcial; y de los pacientes tratados con CIV 31.8% con remisión completa y 59.1% con remisión parcial. Por lo tanto no hubo diferencia significativa. (17)

Sung-Eun Choi et al., estudio 39 pacientes, 23 tratados con CIV y 16 con MMF. Se logró una remisión completa 11 pacientes y 7 respectivamente después de 6 meses de tratamiento; comparado con los pacientes que alcanzaron una remisión completa a los 12 meses, 11 con CIV y 9 de los que recibieron MMF. Donde concluyen que la eficacia de MMF no difiere de la de CIV en términos de inducción de remisión de LN en la población analizada. (18)

En el año 2017 Mendonca S, Gupta D, Ali S, et al. se estudiaron por 24 semanas a 40 ciudadanos Indues de los cuales el 52.94% del grupo de MMF y 47.82% del grupo de CIV alcanzaron una remisión completa ($p=1.000$). Por lo que concluyen en que el MMF y la CIV son equiparables en el tratamiento de una NL. (19)

Un metanálisis del año 2012 Henderson et al. incluye 2,559 participantes de 45 ensayos para terapia de inducción. En los regímenes de inducción que compararon

MMF con CIV, no hubo diferencias significativas en la mortalidad. Así mismo concluyeron que el MMF es tan eficaz como la CIV para lograr una remisión en la NL (20)

2.2 Bases teóricas

Nefritis lúpica

La nefritis activa se caracteriza por una respuesta inflamatoria a complejos inmunes que se depositan en los riñones: los mediadores inflamatorios, incluidos el complemento, leucocitos y citocinas, que dañan el riñón y amplifican la inflamación.

La liberación de antígenos de origen renal en respuesta a estas lesiones puede dar lugar a una producción de autoanticuerpos específicos del riñón. Esta autoinmunidad específica de órganos puede perpetuar la inflamación y provocar lesiones renales (21).

La incidencia y prevalencia de la nefropatía lúpica están influenciadas por la edad, el sexo, origen étnico, región geográfica, criterios de diagnóstico utilizados y métodos de determinación, pero en todas las poblaciones, la enfermedad renal clínicamente importante ocurrirá en aproximadamente el 50% de los pacientes con LES (2).

La máxima incidencia de lupus es entre las edades de 15-45 años, con una clara superioridad en mujeres que superan en número a los hombres de 8-15:1.

Entre los pacientes con lupus, la nefritis lúpica afecta a ambos sexos por igual, pero es más grave en niños y en hombres y menor, en adultos mayores.

Aproximadamente el 10% de los pacientes con nefritis lúpica desarrollarán enfermedad renal crónica (ERC) (2). Los pacientes con nefritis lúpica mueren antes que aquellos pacientes con LES, pero sin nefritis y tienen una tasa de mortalidad estandarizada de 6-6.8 versus 2.4 en el lupus sin afectación renal (4). Sin embargo, si se logra la remisión de la nefritis lúpica a través del tratamiento, la supervivencia a 10 años se duplica al 95% (6).

Los mecanismos de acción de las terapias utilizadas son diversos y tienen como objetivo atenuar la inflamación. La terapia de primera línea ha transformado la nefritis lúpica de una enfermedad aguda con tasas de supervivencia a cinco años de menos del 50% en la década del cincuenta a un mal crónico con tasas de supervivencia a cinco años superiores al 90% (21).

La respuesta al tratamiento a menudo es lenta, y aunque la remisión se induce en una proporción significativa de pacientes, el riesgo de recaídas se da entre el 18% y 46% (23), y el tratamiento puede causar una toxicidad considerable y aumentar el riesgo de infertilidad (25).

Al momento, hay discrepancias con respecto al tratamiento de la NL. Por tal motivo, existe la necesidad de conocer el fármaco inmunosupresor que tenga mejor eficacia y seguridad. Las más recomendadas durante la fase de inducción son: CIV o MMF (25).

Tratamiento

El micofenolato mofetilo es un agente inmunosupresor aprobado para la prevención del rechazo de trasplantes, que se ha utilizado en pacientes con nefritis lúpica refractaria a la ciclofosfamida y en aquellos que no pueden tolerar la ciclofosfamida (25).

El MMF que es un profármaco de ácido micofenólico, agente inmunosupresor que no se ha asociado con un mayor riesgo de toxicidad vesical, ovárica en NL o durante el uso a largo plazo después del trasplante. Se ha evidenciado que el MMF es menos tóxico en comparación a la CIV (25).

Varios ensayos controlados aleatorios que comparan MMF y ciclofosfamida como tratamiento en la nefritis lúpica han demostrado que el MMF es tan eficaz como la ciclofosfamida y puede ofrecer ventajas sobre la ciclofosfamida (25).

MMF fue al menos tan efectivo como la CIV en el tratamiento de inducción en ensayos previos en Hong Kong, Malasia, China y Estados Unidos. Los metanálisis

de estos y otros ensayos más pequeños sugirieron que el MMF puede ofrecer ciertas ventajas sobre la CIV, pero aún no se han comparado en un ensayo internacional aleatorizado y controlado (27).

Al analizar los resultados de diversos estudios hubo diferencias raciales, además de incluir a pacientes con una función renal relativamente preservada, lo que no permite evaluar de forma precisa diferencias entre ambos fármacos (7).

Posterior al tratamiento, los pacientes serán evaluados según respuesta. Se considera como una remisión total cuando el paciente presenta una tasa de filtración glomerular (TFG) > 60ml/min o un aumento de al menos el 25% de la TFG, proteinuria en 24 horas < 500 mg, sedimento urinario inactivo (\leq 5 eritrocitos por campo, \leq 5 leucocitos por campo y ausencia de cilindros celulares) y albumina > 3.

Los pacientes con remisión parcial presentan reducción de proteinuria en más del 50% o en rangos no nefróticos (0.5 – 3.5 gr/24 h), así como la mejoría de la TFG en un 25% (27).

2.3 Definición de términos básicos

Nefritis lúpica (NL): Según los criterios de SLICC, es la presencia de proteinuria > 500 mg/24 horas, índice proteinuria/creatinuria > 50 mg/mmol, de cilindros eritrocitarios o un informe histológico renal con resultado de NL en presencia de inmunológicos séricos (29).

La nefritis lúpica se clasifica, según la Sociedad Internacional de Nefrología / Sociedad de Patología Renal (ISN / RPS) en seis clases: la clase III y IV son las de mayor mortalidad (30).

SLEDAI: Se utiliza SLEDAI, como criterios para actividad de enfermedad, siendo un índice numérico, fiable y sencillo de aplicar, donde se considera rasgos neurológicos, dérmicos, hematológico, renal, musculo-esqueléticos, serosas y

marcadores inmunológicos obteniéndose mediante puntuación leve (1-5), moderada (6-10), severa (11-19) y muy severa (> 20) (31).

Micofenolato (MMF): Es un profármaco del ácido micofenólico (AMF), con mayor biodisponibilidad y eficacia y menos efectos adversos gastrointestinales. Es un inmunosupresor de última generación, de uso muy específico que inhibe la síntesis de guanosina de los linfocitos. De esta manera, evita que continúe la formación de linfocitos y anticuerpos (32).

Ciclofosfamida (CIV): Es un inmunosupresor alquilante, que interviene en la fase del ciclo celular con actividad citotóxica suprimiendo el sistema inmunológico. Son las células linfocíticas las más afectadas, lo que explicaría así la actividad inmunosupresora (33).

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Hipótesis

El tratamiento de micofenolato es más efectivo que el de ciclofosfamida en pacientes con nefritis lúpica del Hospital Nacional Hipolito Unanue durante 2015-2019.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo de variable según su naturaleza	Tipo de variable según su relación	Indicador	Escala de medición	Categoría y valores	Medio de verificación
Tratamiento con ciclofosfamida	Agente inmunosupresor alquilante	Cualitativa	Independiente	Pulsos de Ciclofosfamida 0,75 g / m ² primera dosis, seguido de cinco infusiones de 0,5 a 1 g / m ²	Nominal	Recibió tratamiento: Sí () No ()	Historia clínica
Tratamiento con micofenolato	Agente inmunosupresor	Cualitativa	Independiente	Micofenolato 0,5 g dos veces al día en la semana.	Nominal	Recibió tratamiento: Sí () No ()	Historia clínica
Nefritis lúpica	Afectación renal en paciente con LES.	Cuantitativa	Dependiente	Clasificación de acuerdo con Biopsia Renal	Ordinal	Clasificación de biopsia renal	Resultado anatomopatológica
Índice de actividad lúpica	Índice global para valorar actividad lúpica	Cuantitativa	Independiente	Índice de SLEDAI	Ordinal	Leve (1-5) Moderado (6-10) Severa (11-20) Muy severa (>20)	Historia clínica
Remisión parcial	Respuesta a tratamiento recibido	Cuantitativa	Independiente	Reducción de proteinuria en más del 50% o en rangos no nefroticos (0.5 g – 3.5 g) o mejoría de la TFG en un 25%	Ordinal	Remisión parcial: Sí () No ()	Historia clínica
Efectos Adversos	Efecto dañino no deseado que resulta de un tratamiento médico.	Cualitativa	Dependiente	Presencia de Infecciones, Alopecia o irregularidades menstruales.	Nominal	Presencia de Efecto. Secundario Si () No ()	Historia Clínica

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipo y diseño

Estudio analítico, retrospectivo, observacional y transversal.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Todo paciente con nefritis lúpica que recibió como tratamiento ciclofosfamida o micofenolato.

Población de estudio

Todo paciente con nefritis lúpica del Hospital Nacional Hipólito Unanue que recibió como tratamiento ciclofosfamida o micofenolato durante 2015-2019.

Tamaño de la muestra

$$n = \frac{[Z_{\alpha} * \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} * \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1 - p_2)}$$

n = Paciente con nefritis lúpica

Z_a = Riesgo deseado para MMF

Z_b = Riesgo deseado para CIV

p₁ = Valor de la proporción en MMF

p₂ = Valor de la proporción en CIV

p = Media de las dos proporciones

Según los resultados de bibliografía quienes obtuvieron remisión completa en el 22% con MMF y en el 5.8% con CIV (IC: 95%, 5,6 – 27,9 P= 0.005).

$$p = \frac{0.22 + 0.058}{2} = 0.139$$

Al reemplazar datos, se obtiene $n = 8$ personas por grupo.

Al ser el periodo de tiempo de 5 años: La población sería de 40 personas por grupo.

Muestreo

Probabilístico

Criterios de selección

Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico de nefritis lúpica que recibieron tratamiento con ciclofosfamida.

Con diagnóstico de nefritis lúpica que recibieron tratamiento con micofenolato.

Criterios de exclusión

Paciente que recibió algún otro medicamento inmunosupresor.

Los que abandonaron tratamiento.

Aquellos que fallecieron durante el estudio.

4.3 Técnica y procedimiento de datos

El autor llenará los datos de las historias clínicas en una ficha de recolección que se describe en el anexo 1, la cual contiene los variables que se han considerado en la operacionalización y en los objetivos específicos.

Se considerará a la población en su totalidad, debido a que la muestra es pequeña.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Una vez obtenido los datos, se creará una ficha electrónica donde se evaluará y realizarán gráficos a cada una de las variables. Posterior a ello se analizarán los resultados obtenidos.

4.5 Aspectos éticos

El presente trabajo, por ser de tipo observacional, retrospectivo se rige bajo los

principios de la Declaración de Helsinki. Y el autor declara cumplir con el Art. 94 del Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú. Además, el autor declara no existir conflictos de interes para la realización del trabajo.

CRONOGRAMA

Pasos	2020											
	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Setiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
Redacción final del proyecto de investigación	X											
Aprobación del proyecto		X										
Recolección de datos			X	X	X	X						
Procesamiento y análisis de datos							X	X				
Elaboración del informe									X	X	X	
Publicación del artículo científico												X

PRESUPUESTO

Concepto	Monto estimado (soles)
Material de escritorio	440.00
Adquisición de software	900.00
Internet	600.00
Impresiones	400.00
Logística y transporte	600.00
TOTAL	2940.00

FUENTES DE INFORMACION

1. Yu F, Haas M, Glassock R, Zhao MH. Redefining lupus nephritis: clinical implications of pathophysiologic subtypes. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(8):483–95.
2. Hanly JG, O’Keeffe AG, Su L, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology.* 2016;55:252–262.
3. Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM. Risk of end-stage renal disease in patients with lupus nephritis, 1971-2015: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2016;68:1432–1441.
4. Yap DY, Tang CS, Ma MK, et al. Survival analysis and causes of mortality in patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:3248–3254.
5. Mok CC, Kwok RC, Yip PS. Effect of renal disease on the standardized mortality ratio and life expectancy of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2013;65:2154–2160.
6. Chen YE, Korbet SM, Katz RS, et al. Collaborative Study G., Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:46–53.
7. González, LA., Molina, JF., Vásquez, GM. Actualidad en el tratamiento de la nefritis lúpica proliferativa. Update on the treatment of proliferative lupus nephritis. *Revista Colombiana de Reumatología* 2009, 16(1), 76-96.).
9. Servicio de Nefrología del Hospital Nacional Hipólito Unanue, registros de biopsias renales, 2013-2018.
8. ACCESS Trial Group. Treatment of lupus nephritis with abatacept: the abatacept and cyclophosphamide combination efficacy and safety study. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 3096–3104.
9. Parikh SV, Rovin BH. Current and emerging therapies for lupus nephritis. *J*

Am Soc Nephrol. 2016;27:2929–2939).

10. Sinclair A, Appel G, Dooley MA, Ginzler E, Isenberg D, Jayne D, Wofsky D, Solomons N: Mycophenolate mofetil as induction and maintenance therapy for lupus nephritis: Rationale and protocol for the randomized, controlled Aspreva Lupus Management Study (ALMS). *Lupus* 16: 972–980, 2007.
11. Morris, H. K., Canetta, P. A., & Appel, G. B. (2012). Impact of the ALMS and MAINTAIN trials on the management of lupus nephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 28(6), 1371–1376.
12. Paez Ardila HA, Suarez LEL, Rodriguez VA, Quintana GL. Mycophenolate or tacrolimus compared with cyclophosphamide for the management of lupus nephritis: Systematic review and meta-analysis. *Rev Colomb Reumatol Dec 01 2014;21(4):213–25.*
13. Mejía-Vilet JM, Arreola-Guerra JM, Córdova-Sánchez BM, Morales-Buenrostro LE, Uribe-Uribe NO, Correa-Rotter R. Comparison of Lupus Nephritis Induction Treatments in a Hispanic Population: A Single-center Cohort Analysis. *J Rheumatol.* 2015 Nov;42(11):2082-91
14. Walsh M, James M, Jayne D, Tonelli M, Manns BJ, Hemmelgarn BR: Mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2: 968– 975, 2007.
15. Ong LM, Hooi LS, Lim TO, Goh BL, Ahmad G, Ghazalli R, et al. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. *Nephrology, (Carlton).* 2005;10:504–10.
16. Petri et al. Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatism.* Vol. 64, No. 8, August 2012, pp 2677–2686.
17. Gadakchi L, Hajjalilo M, Nakhjavani M-R, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus intravenous pulse cyclophosphamide as

- induction therapy in proliferative lupus nephritis. *Iran J Kidney Dis.* 2018;12(5):288–292).
18. Choi SE, Park DJ, Kang JH, Lee KE, Xu H, Lee JS, Choi YD, Lee Comparison of Renal Responses to Cyclophosphamide and Mycophenolate Mofetil used as Induction Therapies in Korean Patients with Lupus Nephritis. *J Rheum Dis* 2019;26:57-65)
 19. Mendonca S, Gupta D, Ali S, Gupta P. Mycophenolate mofetil or cyclophosphamide in Indian patients with lupus nephritis: Which is better? A single-center experience. *Saudi Journal of Kidney Diseases & Transplantation* 2017;28 (5):1069–77
 20. Henderson, L.K.; Masson, P.; Craig, J.C.; Roberts, M.A.; Flanc, R.S.; Strippoli, G.F.; Webster, A.C. Induction and maintenance treatment of proliferative lupus nephritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Kidney Dis.* 2013, 61, 74–87.)
 21. Houssiau FA, D’Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Petrovic R, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2010;69(12):2083–9.).
 22. Ponticelli C, Moroni G. Flares in lupus nephritis: incidence, impact on renal survival and management. *Lupus* 1998;7(9):635–8.
 23. Henderson L, Masson P, Craig JC, Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, et al. Treatment for lupus nephritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012
 24. Ellen M. Ginzler, Daniel J. Wallace, M.D, Gerald B. Appel, Mycophenolate Mofetil or Intravenous Cyclophosphamide for Lupus Nephritis, *NJEM*, Noviembre – 2005
 25. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate Mofetil versus Cyclophosphamide for Induction Treatment of Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:1103-1112.

26. Walsh M, James M, Jayne D, Tonelli M, Manns BJ, Hemmelgarn BR: Mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2: 968– 975, 2007.
27. Ginzler AM, Dooley MA, Aranow C, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2219- 2228.
28. Luis Fernando Pinto Peñaranda, Nefropatía lúpica, Medicina Interna – Reumatología, Especialidades Médicas – Unidad de Investigaciones, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín – Colombia – 2014.
29. Petri et al. Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. Vol. 64, No. 8, August 2012, pp 2677–2686.
30. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992;35:630-40.
31. Francisco Rivera López, Micofenolato en la actualidad, Sección de Nefrología, Hospital General de Ciudad Real, Nefroplus, 2009.
32. Brunton LL, ed. Goodman & Gilman's, *Chemotherapy of Neoplastic Diseases, Antineoplastic agents The Pharmacological Basis of Therapeutics* (11^a ed.), EE. UU.: The McGraw-Hill Companies, Inc. 2005.
33. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:797–808.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de Investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
Ciclofosfamida versus micofenolato en nefritis lúpica Hospital Nacional Hipólito Unanue 2015-2019	¿Es efectivo el tratamiento de ciclofosfamida versus micofenolato en pacientes con nefritis lúpica del Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el periodo 2015-2019?	<p>General Comparar la efectividad del tratamiento de ciclofosfamida versus micofenolato en pacientes con nefritis lúpica del Hospital Nacional Hipólito Unanue durante 2015-2019.</p> <p>Específicos Analizar los efectos adversos del tratamiento de ciclofosfamida en pacientes con nefritis lúpica. Analizar los efectos adversos del tratamiento de micofenolato en pacientes con nefritis lúpica. Determinar la asociación entre la actividad de LES y la efectividad del tratamiento de ciclofosfamida en pacientes con nefritis lúpica.</p>	El tratamiento de ciclofosfamida es más efectivo que el tratamiento de micofenolato en pacientes con nefritis lúpica del Hospital Nacional Hipólito Unanue durante 2015-2019.	Estudio analítico, retrospectivo, observacional y transversal.	Todo paciente con nefritis lúpica del Hospital Nacional Hipólito Unanue que recibió como tratamiento ciclofosfamida o micofenolato durante 2015-2019.	Historia clínica

		<p>Determinar la asociación entre la actividad de los y la efectividad del tratamiento de micofenolato en pacientes con nefritis lúpica.</p> <p>Analizar remisión parcial en pacientes que recibieron tratamiento de CIV.</p> <p>Analizar remisión parcial en pacientes que recibieron tratamiento de MMF.</p>				
--	--	--	--	--	--	--

2. Instrumento de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

EDAD:

SEXO: MASCULINO () FEMENINO ()

CLASIFICACIÓN DE NEFRITIS LÚPICA SEGÚN BIOPSIA RENAL:

I () II () III () IV () V () VI ()

ÍNDICE DE SLEDAI:

No activo (0)

Leve (1-5)

Moderada (6-10)

Severa (11-19)

Muy severa (> 20)

TRATAMIENTO RECIBIDO: CICLOFOSFAMIDA () MICOFENOLATO ()

DOSIS:

AL INGRESO:

PROTEINURIA EN 24 HORAS:

CREATININA

EXAMEN DE ORINA: HEMATIES.....

LEUCOCITOS..... CILINDROS

DEPURACIÓN DE CREATININA:

POSTRATAMIENTO DE INDUCCIÓN:

PROTEINURIA EN 24 HORAS:

CREATININA:

EXAMEN DE ORINA: HEMATIES.....

LEUCOCITOS..... CILINDROS

DEPURACIÓN DE CREATININA:

