



**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL  
DE LAS AMÉRICAS**

**ESCUELA DE FARMACIA**

**ANÁLISIS DEL USO DEL ÁCIDO MICOFENÓLICO  
VERSUS LA CICLOFOSFAMIDA  
EN EL TRATAMIENTO DE LA NEFROPATÍA LÚPICA**

**MODALIDAD DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
LICENCIATURA EN FARMACIA**

**DURVIN MARIELA PEREIRA BRENES**

**TUTOR: DR. ENRIQUE PACHECO**

**SEDE ARANJUEZ**

**MARZO, 2019**

## Contenido

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN .....	6
Planteamiento del problema .....	6
Objetivos: .....	10
Objetivo general: .....	10
Objetivos específicos: .....	10
Justificación.....	11
Antecedentes .....	13
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO .....	21
CAPÍTULO III: MARCO METODOLOGICO .....	86
Enfoque de investigación .....	86
Método de la investigación .....	87
Fuentes de información .....	87
Instrumentos .....	90
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	94
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	122
Conclusiones .....	122
Recomendaciones.....	125
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	127

## Contenido de Tablas

Tabla 1. Criterios clínicos para el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico. ....	27
Tabla 2. Principales síntomas que se presentan en pacientes con LES.....	31
Tabla 3. Parámetros serológicos en el Lupus Eritematoso Sistémico.....	40
Tabla 4. Criterios inmunológicos para el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico.....	41
Tabla 5. Medicamentos utilizados frecuentemente en el LES.....	47
Tabla 6. Clasificación actual de la nefritis lúpica.....	55
Tabla 7. Indicaciones de biopsia renal.....	58
Tabla 8. Manifestaciones clínicas y analíticas en pacientes con nefropatía lúpica.....	59
Tabla 9. Efectos Secundarios de la Ciclofosfamida oral.....	76
Tabla 10. Efectos secundarios del Ácido Micofenólico.....	79
Tabla 11. Factores de riesgo de mala respuesta terapéutica en la nefritis lúpica.....	81
Tabla 12. Nuevos tratamientos para la Nefropatía Lúpica.....	82
Tabla 13. Hallazgos según autor.....	90
Tabla 14. Resumen de interacciones.....	119

## Contenido de figuras

Figura 1. Patogenia del Lupus Eritematoso Sistémico.....	26
Figura 2. Glomerulonefritis proliferativa difusa IV-G (inmunofluorescencia).....	53
Figura 3. Fragmentación nuclear (cariorrexis) en algunas luces capilares (círculos) y necrosis fibrinoide focal (flecha).....	54
Figura 4. Inmunofluorescencia directa de nefropatía lúpica con depósitos mesangiales y subendoteliales de todas las inmunoglobulinas, C3 y C1q. ....	57
Figura 5. Nefropatía lúpica clase III. Afectación segmentaria de menos de 50% del glomérulo (zona izquierda de la imagen). ....	66
Figura 6. Nefropatía lúpica clase IV. Afectación global de todo el glomérulo (mayor a 50%) con aspecto lobulado a expensas de proliferación mesangial y endocapilar. ....	66
Figura 7. Nefritis lúpica proliferativa: depósitos subendoteliales.....	67
Figura 8. Nefritis lúpica V. Depósitos inmunes mesangiales, intramembranosos y subepiteliales y expansión del mesangio. (microscopía electrónica).....	68
Figura 9. Hiper celularidad endocapilar con oclusión de las luces capilares que afecta a todo el glomérulo. ....	69
Figura 10. Neutrófilos en la luz de algunos capilares glomerulares. ....	70
Figura 11. Algoritmo de tratamiento de la nefropatía lúpica clases III y IV. ....	80

**Dedicatoria.**

A mis padres y hermanos por todo su apoyo,  
a mi esposo porque siempre estuvo a mi lado, aún en momentos difíciles,  
a mi hija Alina, porque fue mi motivación para concluir esta meta propuesta.

## **Resumen.**

El tema de la presente investigación es: Análisis del uso del Acido Micofenólico versus la Ciclofosfamida, en el tratamiento de la Nefropatía Lúpica.

El objetivo general de la misma, es analizar la eficacia terapéutica y la seguridad farmacológica del Micofenolato versus la Ciclofosfamida en el tratamiento de pacientes con Nefropatía Lúpica.

Se pretende dar a conocer según lo investigado, cuál de los fármacos en cuestión podría catalogarse como el de referencia en el tratamiento de esta patología, porque presenta una mejor respuesta terapéutica además de poseer el mínimo de efectos adversos.

El enfoque de esta investigación es cualitativo, debido a que se centra en las características que presentan dos fármacos utilizados para el tratamiento de una patología común y la metodología es transversal porque da en un período determinado de tiempo, además es analítico ya que se determinan las causas y los efectos del uso de dos fármacos como tratamiento de referencia.

La principal conclusión que se destaca es que al ser el Micofenolato un fármaco de uso más reciente en comparación con la Ciclofosfamida, se necesita mayor cantidad de estudios, para darle valor como primera opción de tratamiento en esta enfermedad y por consiguiente llegar a una verdadera conclusión sobre su efectividad.

La principal recomendación que se da es que es necesario que los profesionales de la salud realicen un diagnóstico temprano de la enfermedad, para que la evolución de la misma no llegue a complicaciones más severas y así contribuir a una mejor calidad de vida.

## CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

### Planteamiento del problema

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) constituye una enfermedad multisistémica de origen autoinmune, la cual presenta una morbilidad importante, es pues una de las enfermedades autoinmunes más comunes. (Trujillo, et al. 2016, p.413e1)

El LES es una enfermedad en la que órganos, tejidos y células se dañan por la adherencia de diversos autoanticuerpos y complejos inmunitarios, la mayoría de los pacientes presentan autoanticuerpos años antes de que aparezca el primer signo clínico. El 90% de los pacientes con LES corresponde a mujeres en edad reproductiva al momento del diagnóstico, sin embargo, son susceptibles las personas de cualquier género, edad y grupo étnico, observándose mayor prevalencia en americanas de raza negra y afrocaribeñas y la menor prevalencia en varones caucásicos. (Longo, et al. 2012, p. 2724)

Los pacientes con LES tienen una mortalidad que va de 3 a 5 veces mayor, que la de la población general. Las causas de muerte se relacionan con la enfermedad misma o por efectos del tratamiento. Aunque existen avances en el diagnóstico y manejo, las complicaciones atribuibles al LES continúan causando morbimortalidad importante, puesto que de un 10 a un 25% de los casos fallecen en un período de 10 años posteriores al diagnóstico. (Vargas, Moreira, Nuñez y Nuñez. 2010, p.338)

A pesar de que en los últimos años el pronóstico ha mejorado, la calidad de vida de un paciente con LES es inferior a la de la población en general y el riesgo de muerte es de 2 a 3 veces mayor lo cual genera un importante impacto socio-económico. (Vargas et al. 2010, p.338)

Al ser el LES una enfermedad potencialmente fatal y fácilmente confundible con otras muchas condiciones un diagnóstico y tratamiento precoz puede disminuir su morbilidad y salvar

muchas vidas. Esta enfermedad autoinmune, inflamatoria, sistémica y crónica se caracteriza por un curso cíclico de remisiones y recaídas. Sus manifestaciones clínicas varían desde afecciones leves como decaimiento, artritis o dermatitis a otros más graves como compromiso renal o del sistema nervioso central. (Ministerio de Salud. (MINSAL), 2013, p.12).

Debido a que el LES es una enfermedad compleja, que involucra a casi todos los sistemas, los portadores pueden cursar con múltiples comorbilidades, lo que en determinadas ocasiones es difícil determinar si son primarias o secundarias. Los estudios realizados al respecto, difieren en cuanto a las principales causas de muerte, en ciertos casos se menciona la etiología infecciosa como la principal causa, con porcentajes de hasta 58% de las defunciones, por el contrario, otros estudios señalan que la actividad de la enfermedad es la causa principal de defunción. (Vargas et al. 2010, p.341)

La insuficiencia renal crónica (IRC), secundaria a la actividad lúpica, se ha descrito como causa importante de mortalidad en este tipo de pacientes, especialmente en etapas tempranas de la enfermedad alcanzando en algunos reportes hasta el 50% de las causas de muerte. (Vargas et al. 2010, p.342)

La incidencia anual del lupus eritematoso sistémico es de 7/100000 habitantes y su prevalencia es de 1/2000 habitantes. Aunque los estudios epidemiológicos son escasos y en gran medida sesgados por la condición socioeconómica de la población estudiada, parece que en ciertas etnias el LES es más frecuente y más grave. La mayoría de los casos comienzan entre los 17 y los 35 años y la relación mujer/hombre es entre 6/1 a 10/1 según los diferentes estudios estadísticos. (García, Vargas y García. 2005, p.127)

De la variedad de órganos afectados en el LES el compromiso renal parece ser la complicación más común y la más severa. Es considerada la principal causa de mortalidad y morbilidad en pacientes con LES. Una biopsia renal anormal está presente en el 90% de los pacientes con LES. La presentación puede variar desde una proteinuria leve asintomática hasta una

glomerulonefritis rápidamente progresiva, llevando a una enfermedad renal terminal. En pacientes no seleccionados con lupus las anormalidades en la orina o en la función renal ocurren en alrededor de un 25 a un 50% en forma temprana en el curso de la enfermedad. La evidencia de enfermedad renal usualmente aparece dentro de los tres primeros años luego del diagnóstico del LES, donde de un 10 a un 15% de los pacientes con nefritis lúpica evolucionan a insuficiencia renal terminal. (García et al. 2005, p.127)

De las diferentes clases histológicas de nefritis lúpica la proliferativa difusa o clase IV tiene el peor pronóstico. A pesar de años de estudio el tratamiento óptimo de la nefropatía lúpica sigue siendo controversial debido a la ausencia de grandes estudios controlados randomizados. La enfermedad renal en el LES constituye un desafío terapéutico para todo el personal involucrado en el manejo de este desorden, ya que la intervención temprana puede cambiar dramáticamente el curso de la enfermedad. El pronóstico de los pacientes con nefritis lúpica ha mejorado continuamente, con tasas de supervivencia a los 10 años entre 75 y 85% y a los 5 años mayor al 90%. Esta mejoría refleja el hecho de que se están realizando diagnósticos cada vez más tempranos, debido a pruebas más sensibles y específicas, además de una mejor apreciación y entendimiento de la historia natural de la enfermedad y un mejor manejo terapéutico tanto del LES como de sus complicaciones. (Vargas et al. 2010, p.342)

La Nefropatía Lúpica constituye hoy día una importante causa de morbilidad y mortalidad, por cuanto es una patología multisistémica y multifactorial, es por lo descrito anteriormente, que se han generado diversas investigaciones con el propósito de dar a conocer los diferentes tratamientos, los cuales puedan constituirse en los más adecuados, o que lleguen a ser de primera línea de elección, con el fin de mitigar esta enfermedad, tratando además que tengan las mínimas consecuencias para las personas que la padecen.

La presente investigación pretende dar a conocer las conclusiones a las que han llegado los diversos autores de estudios donde se han analizado los variados esquemas terapéuticos que se han utilizado a lo largo de los años y en diferentes países para tratar esta patología.

Además, se pretende identificar las variables que han sido utilizadas para justificar el uso o no de uno u otro esquema terapéutico siempre con el fin de conseguir el mayor beneficio posible para la población afectada.

De manera que se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál de los fármacos empleados en el tratamiento de la nefropatía lúpica, el Micofenolato o la Ciclofosfamida, presenta un mejor perfil terapéutico?

**Objetivos:****Objetivo general:**

Analizar la eficacia terapéutica y la seguridad farmacológica del Micofenolato versus la Ciclofosfamida en el tratamiento de pacientes con Nefropatía Lúpica.

**Objetivos específicos:**

1. Identificar los mecanismos de acción farmacológica del Micofenolato y de la Ciclofosfamida
2. Determinar el perfil farmacoterapéutico y la seguridad del Micofenolato y la Ciclofosfamida
3. Comparar la eficacia terapéutica del Micofenolato y la Ciclofosfamida para el tratamiento de pacientes con Nefropatía Lúpica.

## **Justificación**

El aporte de la presente investigación, consiste en dar a conocer los resultados que han mostrado las investigaciones y diversos estudios realizados, en cuanto al establecimiento del más adecuado y óptimo esquema farmacológico, para el tratamiento de pacientes con nefropatía lúpica.

A través de los años, investigadores tanto del continente americano como del europeo, se han dado a la tarea de realizar estudios en torno al uso de los diversos fármacos utilizados para tratar esta patología. Las conclusiones a las que han llegado estos estudios han mostrado tanto coincidencias como discrepancias al respecto, esto indica en términos generales, que existe una falta de consenso en el manejo terapéutico de esta enfermedad.

Por tal razón, se pretende hacer una revisión documental de algunas investigaciones realizadas respecto a la nefropatía lúpica, con el fin de dar a conocer según los resultados de las mismas, cual esquema planteado podría ser considerado el mejor en cuanto a la seguridad y la eficacia de los diferentes fármacos empleados, dentro de los cuales destacan el Ácido Micofenólico o Micofenolato y la Ciclofosfamida, ya que ambos han sido considerados como tratamientos de base importantes, para la patología mencionada.

Por otra parte, se persigue también dar a conocer cuál de los fármacos antes mencionados es el que presenta un mejor perfil, en cuanto a mayor seguridad y eficacia terapéutica y se busca determinar cuál fármaco de los dos que son objeto de estudio, es el que presenta menores efectos secundarios adversos.

Además de los fármacos ya citados, existen otras investigaciones donde no sólo se comparan éstos entre sí, sino que se comparan con otros medicamentos que han sido de igual manera utilizados en la misma patología, mostrando así las diversas opciones terapéuticas que han sido empleadas, todo con el fin de llegar a obtener los mayores datos posibles para llegar a la

conclusión de cuál de los esquemas utilizados es el mayormente recomendado como tratamiento farmacológico de primera elección.

Debido a que la nefropatía lúpica representa una patología que muestra una incidencia y una prevalencia importantes, además de que es considerada una de las patologías con una alta morbilidad, es relevante, el dar a conocer cuál opción terapéutica debería ser considerada la más recomendada, debido a su mejor tolerabilidad, mayor adherencia y menor frecuencia en la aparición de efectos secundarios adversos.

Esta comparación tiene su relevancia debido a que es conocido que en nuestro país la seguridad social utiliza ambos fármacos no sólo en el tratamiento de la Nefropatía Lúpica, sino en otras patologías en las especialidades de Reumatología, Nefrología, Oncología y Medicina Interna.

## **Antecedentes**

### **Internacionales**

Se denomina nefritis lúpica (NL) al diagnóstico que se le aplica a los pacientes con enfermedad renal inflamatoria en el contexto del lupus eritematoso sistémico. La prevalencia de la nefropatía en el momento del diagnóstico del lupus es del 16% y alcanza un 39% durante la evolución de la enfermedad. La nefritis lúpica, es uno de los principales predictores de mal pronóstico en pacientes con LES, puesto que alrededor de un 40% de estos pacientes presentan alteración en la orina o en la tasa de filtración glomerular. (Páez, Libardo, Rodríguez y Quintana. 2014, p.214)

La afección renal en el LES es una importante causa de morbimortalidad. El principal objetivo del tratamiento de la nefropatía lúpica es preservar la estructura y función renal para así evitar una insuficiencia renal, de igual manera se procura disminuir los efectos secundarios. (Silva, Andreú y Ginzler. 2008, p.140)

La presencia de nefropatía en el paciente con LES reviste un triple interés, uno práctico debido a su frecuencia, un interés pronóstico ya que continúa siendo una causa importante de mortalidad en el LES, y un interés fisiopatológico al permitir estudios privilegiados de las lesiones provocadas por los complejos inmunitarios que se depositan o forman en los glomérulos.

Existe una enorme variabilidad en la tasa de enfermos con nefritis lúpica que evolucionan a enfermedad renal crónica avanzada (ERCA). A pesar de los avances en el tratamiento las tasas de enfermedad renal crónica secundaria a nefritis lúpica no parecen haber mejorado significativamente en las últimas décadas. (Ruiz-Irastorza et al. 2012, p18)

El análisis del conjunto de los estudios acerca del pronóstico de la nefritis lúpica señala que la creatinina sérica al comienzo del tratamiento es el factor de riesgo que se relaciona más claramente con el desarrollo de ERCA, por otro lado aunque de manera más inconstante, la proteinuria basal también ha sido señalada como factor de riesgo de desarrollo de ERCA, por lo

cual, la gravedad clínica de presentación de la nefritis lúpica es el elemento más claramente determinante de su evolución a la ERCA. (Ruiz-Irastorza et al. 2012, p.19)

Estudios prospectivos han demostrado que un retraso en el comienzo del tratamiento de inducción de más de tres meses desde el diagnóstico, se asocia con una evolución más frecuente a ERCA. Además, la respuesta inicial al tratamiento influye también en la evolución a largo plazo, la remisión completa y la remisión parcial se acompañan de una mejor supervivencia renal que aquellos casos sin respuesta. (Ruiz-Irastorza et al. 2012, p.20)

Convencionalmente se ha utilizado una dosis de Ciclofosfamida vía intravenosa cada mes, sin embargo estudios recientes han probado que es posible conseguir una remisión de la enfermedad utilizando Azatioprina o Acido Micofenólico lo cual es ventajoso ya que tienen un menor número de efectos secundarios. (Silva et al. 2008, p.141).

En la década de los 70's Donatio et al, lograron demostrar la superioridad del uso concomitante de la Ciclofosfamida y la Prednisolona, por encima del uso de la Prednisolona sola. Esta investigación, fue poco valorada debido al gran número de efectos secundarios asociados a Ciclofosfamida oral. (Silva et al. 2008, p.141).

En uno de los ensayos del National Institute of Health, (NIH) Austin et al, demostraron que la Ciclofosfamida intravenosa a altas dosis, tenía mayor eficacia que la Prednisolona y Azatioprina comparadas por separado; sin embargo, el escaso número de muestras fue la limitante. En un segundo ensayo del NIH la Metilprednisolona intravenosa, fue comparada con cursos cortos de Ciclofosfamida intravenosa; posteriormente se llegó a la conclusión de que el fallo del tratamiento fue significativamente menor con la terapia combinada. (Ramírez, Cejas, Rubio, Povedano y García. 2008, p.106).

En 1986 en un primer ensayo del National Institute of Health (NIH) de Estados Unidos, llevó al cambio de la Ciclofosfamida oral, por la intravenosa, tres ensayos de este instituto, condujeron a la creencia de que la Ciclofosfamida intravenosa a altas dosis, constituía el único inmunosupresor superior a los esteroides, por lo que se le consideró el fármaco de referencia; pese a esto, se ha relacionado con un gran número de efectos secundarios y al hecho de que no logró disminuir la mortalidad. (Ramírez et al. 2008, p.106)

Un tratamiento ideal para la nefritis lúpica debería reducir la mortalidad, sin embargo, pese a los más de 30 años de experiencia clínica la Ciclofosfamida ha demostrado no ser capaz de alcanzar este objetivo.

Aún no se ha definido la vía óptima para la administración de la Ciclofosfamida, la dosis o la duración del tratamiento, sin embargo, estudios del NIH han demostrado que la administración intravenosa, tiene mayor eficacia a largo plazo, en comparación con la administración oral continua, aunque la diferencia no ha sido significativa. Otro estudio prospectivo, también del NIH, donde se comparó el uso de la Ciclofosfamida oral continua o administrada en pulsos intravenosos, se demostró que tras meses de tratamiento, la administración oral tendía a ser más efectiva, sin embargo, el limitado tamaño de la muestra y el corto período de observación no permitieron sacar conclusiones. (Silva et al. 2008, p.141)

Ha habido escasos estudios donde se ha comparado la toxicidad de la Ciclofosfamida según la vía de administración. En el estudio del NIH, se demostró que la administración intravenosa, se asociaba a menor número de efectos adversos, en comparación con la administración oral. Por otro lado, un estudio más reciente, al comparar las dos vías de administración, no logró hallar diferencias significativas en cuanto a eficacia y toxicidad quizá por el número reducido de la muestra. (Silva et al. 2008, p.141)

Según este autor, en los últimos años, se ha introducido una nueva pauta en la administración intravenosa de la Ciclofosfamida, en la cual se reduce la dosis acumulada a 3 gramos, esto como un intento de disminuir los efectos secundarios del fármaco. En el año 2002, se

publicaron los resultados del Euro-Lupus Nephritis Trial, estudio en el cual se comparó la pauta de administración intravenosa de Ciclofosfamida de los NIH, con una pauta intravenosa también pero a dosis más bajas, la cual consistió en la administración de 500 miligramos de Ciclofosfamida intravenosa cada 15 días durante 3 meses, seguida de Azatioprina oral durante 2 años, sin embargo la eficacia fue similar en ambos grupos en el seguimiento a corto y a largo plazo.

En las últimas décadas se han incrementado las opciones terapéuticas para el tratamiento de la nefropatía lúpica, esto ha dado como resultado un porcentaje de supervivencia mayor al 90% en los primeros 5 años, en contraposición a lo que ocurría en los años 50's donde la supervivencia entre los 3 y 5 años era de 0%. Diversos estudios, han demostrado que otros agentes como el Micofenolato de Mofetilo (Ácido Micofenólico) podrían alcanzar la misma o incluso mayor eficacia, además de tener un mejor perfil de seguridad. (Silva et al. 2008, p.142)

Recientemente, se han dado a conocer ensayos clínicos en los cuales se plantearon otras nuevas opciones terapéuticas con el fin de tratar de remitir esta enfermedad; estas opciones son menos agresivas en comparación con el uso de la Ciclofosfamida intravenosa. Sin embargo, se requiere un mayor número de estudios para establecer con claridad cuál es el mejor tratamiento para pacientes con nefritis lúpica.

A pesar de que aún se considere a la Ciclofosfamida intravenosa como el fármaco de elección, existen muchos pacientes en donde se da falla en el esquema terapéutico, por lo cual se justifica la búsqueda de terapias alternativas, y es en este sentido donde el Ácido Micofenólico se ha convertido en la otra opción terapéutica para mitigar esta enfermedad, ya que ha mostrado beneficios clínicos en la mayoría de estudios en los que ha sido objeto, reportándose menores efectos colaterales que la terapia habitual. (Daza, Pérez, Velazco y Hernández. 2006, p.248).

El Ácido Micofenólico o Micofenolato de Mofetilo, es un agente inmunosupresor, que inicialmente fue utilizado para prevenir el rechazo en trasplante de órganos sólidos, pero posteriormente se ha utilizado para tratar enfermedades autoinmunes sistémicas, en el caso del

LES, es considerado un importante agente alternativo para el tratamiento de la nefropatía lúpica refractaria a otros fármacos, de igual manera se está considerando como tratamiento de inducción, lo cual ha arrojado resultados prometedores, así como menor índice de toxicidad. (Savio, Alba y Babini. 2012, p.219).

Los primeros estudios, se limitaron a describir series con poco número de pacientes, donde el Micofenolato, se utilizó para tratar los mismos con enfermedad resistente al uso de Ciclofosfamida y Azatioprina, con resultados favorables. Posteriormente, se realizaron otros estudios, cuyos resultados fueron satisfactorios en el tratamiento de la Nefropatía Lúpica tanto en la inducción de la remisión como en el mantenimiento, comparado con el uso de la Ciclofosfamida y Azatioprina. Estos buenos resultados del uso del Micofenolato, han originado que se comenzara a usar este fármaco en el tratamiento de otras manifestaciones de la enfermedad. (Savio, et al. 2012, p.219).

En el año 2000, Chan y colaboradores, publicaron un estudio randomizado, donde comparan el uso del Micofenolato, con Ciclofosfamida oral, para la inducción de remisión en pacientes con Nefropatía Lúpica clase IV, el cual condujo a un resultado de un 81% de remisión completa en los pacientes tratados con Micofenolato y esteroides y del 76% en el grupo tratado con Ciclofosfamida oral y corticoides orales. Sin embargo, un seguimiento posterior a largo plazo de este estudio, encontró que la tasa de remisión completa, remisión parcial e insuficiencia renal, fue similar en ambos grupos, por otro lado el estudio también demostró que los pacientes quienes fueron tratados con Micofenolato, tuvieron significativamente menor número de infecciones. (Savio, et al. 2012, p.220).

Contreras y colaboradores, condujeron un estudio randomizado, en pacientes con Nefropatía Lúpica proliferativa, donde todos estos recibieron inducción con Ciclofosfamida endovenosa, utilizando la pauta del National Institute of Health y luego fueron divididos en tres grupos para el mantenimiento de la enfermedad, un grupo utilizó Micofenolato, otro usó Azatioprina y el último Ciclofosfamida endovenosa; este estudio demostró que la Azatioprina y el Micofenolato, son superiores como terapia de mantenimiento a la Ciclofosfamida endovenosa,

puesto que los pacientes tratados con Micofenolato o Azatioprina, tuvieron mayor supervivencia renal y menor incidencia de insuficiencia renal; además este mismo estudio mostró que la tasa de recaída de la enfermedad renal, fue menor en el grupo que recibió Micofenolato en comparación con la Azatioprina y la Ciclofosfamida. (Savio et al. 2012, p.220).

El uso del Micofenolato para tratar la Nefropatía Lúpica, inicialmente se reservó para aquellos pacientes que no habían respondido a Glucocorticoides y a Ciclofosfamida, o para aquellos que presentaran una toxicidad inaceptable, sin embargo hoy día existen ensayos clínicos, donde se compara la eficacia del Micofenolato con la Ciclofosfamida como terapia de inducción de la Nefropatía Lúpica. (Silva et al. 2008, p. 142)

Otro de los fármacos para tratar la Nefritis Lúpica es la Azatioprina, el cual es un inmunosupresor relativamente seguro y utilizado para tratar las diferentes manifestaciones del lupus, incluso la nefropatía lúpica, este fármaco también se ha propuesto como terapia de inducción de esta enfermedad, aunque la experiencia con él es más escasa que con la Ciclofosfamida. En el año 2004 Franc et al, publicaron un metaanálisis de los ensayos aleatorizados y controlados en torno a la Nefropatía Lúpica, ellos encontraron que la Azatioprina reducía globalmente la mortalidad en pacientes con dicha enfermedad, aunque no lograba disminuir el riesgo de insuficiencia renal terminal. Más recientemente Grootsholten et al, publicaron un ensayo aleatorizado donde comparaban la Azatioprina oral con pulsos intravenosos de Ciclofosfamida como terapia de inducción en pacientes con nefropatía lúpica proliferativa. Este ensayo concluyó que no hubo diferencias en cuanto a la tasa de remisión, ni en cuanto a la aparición de efectos adversos, en lo que si hubo diferencias significativas fue en cuanto a las recaídas, donde fueron más frecuentes en aquellos pacientes que fueron tratados con Azatioprina; además se concluyó que la Ciclofosfamida retrasaba la progresión de las lesiones crónicas de manera más eficaz que la Azatioprina. (Silva et al. 2008, p. 143)

Además de los fármacos mencionados, se encuentran también, la Ciclosporina A y el Tacrolimus, ambos son fármacos desarrollados para la inmunosupresión en órganos trasplantados

por lo que la experiencia en esta patología es aún limitada. Se reserva la Ciclosporina A para casos resistentes a otros inmunosupresores o para aquellos pacientes que han desarrollado una toxicidad grave y se concluye que tanto la Ciclosporina A como la Azatioprina son útiles en la terapia de mantenimiento de la enfermedad puesto que se ha demostrado que es mejor tolerado que la Ciclofosfamida e igualmente tolerado que el Micofenolato. Por su parte el Tacrolimus ha demostrado una potencia de 10 a 100 veces superior a la Ciclosporina A, en el año 2005 Mok et al, publicaron un estudio donde se demostró que no existían registros de efectos adversos graves y con resultados preliminares prometedores. (Silva et al. 2008, p. 144)

La Leflunomida, fármaco aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide y de la artritis psoriásica ha demostrado también, reducir la proteinuria en pacientes con diferentes clases de nefropatía lúpica y que no habían respondido al tratamiento con Ciclofosfamida, Ciclosporina A o Azatioprina, sin embargo, se debe tener en cuenta que la Leflunomida puede provocar lupus inducido o lupus cutáneo subagudo. (Silva et al. 2008, p.145)

## Nacionales

En el medio costarricense cabe resaltar un estudio publicado por la revista Médica de Costa Rica y Centroamérica del año 2010 en su número 594, donde se define el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) como una enfermedad de etiología desconocida, autoinmune, inflamatoria y de carácter crónico, la cual se caracteriza por la producción de autoanticuerpos. También cita, que el pronóstico del LES ha mejorado en los últimos años, lo cual puede atribuirse a factores como el diagnóstico temprano, el uso racional de corticosteroides y agentes citotóxicos y a una mayor disponibilidad de terapias para la enfermedad renal (diálisis, plasmaféresis y trasplante renal).

Este estudio nacional, describía las principales causas de defunción en pacientes con LES. A pesar de que se contaba con escasa información al respecto, se llegó a la conclusión de que en el país los pacientes con LES que hasta la fecha desde 1989 y hasta 2004 habían muerto en el Hospital México, se debió principalmente a: Sepsis, Causas pulmonares e Insuficiencia Renal Crónica, en orden de importancia.

Como la insuficiencia renal es una causa importante de mortalidad y una nefropatía lúpica puede conducir a una insuficiencia renal, es importante hacer una revisión documental al respecto para determinar qué tratamiento farmacológico sería el más indicado para evitar que el paciente con lupus que desarrolle nefropatía lúpica, caiga en insuficiencia renal la cual le puede conducir a la muerte.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### **Enfermedad autoinmune**

Las manifestaciones de autoinmunidad, aparecen en un gran número de procesos patológicos, aunque su presencia no implique necesariamente que se trate de una enfermedad autoinmunitaria. En repetidas oportunidades se han intentado establecer los criterios formales para el diagnóstico de este tipo de enfermedades, pero aún ninguno tiene la aceptación universal. (Longo et al. 2012, p. 2722)

Para poder clasificar una enfermedad como autoinmune, es necesario comprobar que la respuesta inmunitaria contra un autoantígeno provoca dicho trastorno. En un principio se consideró que la posibilidad de detectar anticuerpos contra el tejido afectado en el suero de los pacientes con diferentes padecimientos era una evidencia de que estas enfermedades tenían una base autoinmunitaria; sin embargo estos anticuerpos también son observados cuando hay una lesión hística debido a un trauma o a una infección y su aparición es consecutiva al daño hístico. Por lo cual, antes de clasificar una enfermedad como autoinmune, se requiere demostrar que la autoinmunidad es patógena. (Longo et al. 2012, p. 2722)

Si los autoanticuerpos son patógenos, su administración a los animales de experimentación, transfiere la enfermedad y provoca en el receptor la aparición de la anomalía similar a la observada en el paciente del que se extrajeron los anticuerpos, lo cual se ha demostrado por ejemplo en la enfermedad de Graves. Algunas enfermedades autoinmunes, pueden transmitirse de la madre al feto, lo cual se observa en el recién nacido de mujeres enfermas. Sin embargo, en éste los síntomas suelen desaparecer a medida que disminuyen los anticuerpos maternos. (Longo et al. 2012, p.2723)

En la mayoría de las situaciones, no han sido descritos los factores que determinan cuándo el surgimiento de autoinmunidad genera la aparición de una enfermedad autoinmune. La conexión

entre la autoinmunidad y el surgimiento de una entidad patológica puede vincularse con la especificidad fina de los anticuerpos o de los linfocitos T o con sus capacidades como efectores específicos. Hay muchos casos donde no se han establecido los mecanismos del potencial patógeno de los autoanticuerpos; en algunas enfermedades autoinmunes la producción sesgada de citocinas por parte de los linfocitos T colaboradores, pueden tener su lugar en la patogenia. Los linfocitos T pueden diferenciarse en células efectoras especializadas que producen sobre todo Interferón (TH1), (TH2) (TH17) o que ayudan a los linfocitos B (TFH). Los linfocitos TH1 facilitan la activación de macrófagos y la inmunidad típica mediada por células, mientras que los TH2 parecen tener funciones reguladoras, participan en la resolución de las respuestas inmunitarias normales y en el surgimiento de reacciones ante diferentes parásitos, los linfocitos TH17 producen varias citocinas inflamatorias y los linfocitos TFH ayudan a los linfocitos B mediante la producción constitutiva de IL-21. (Longo et al. 2012, p.2723)

Las enfermedades autoinmunitarias constituyen un espectro amplio que abarca desde aquellas que afectan de modo específico a un solo órgano, hasta los trastornos generalizados con afectación a varios órganos. Las enfermedades autoinmunitarias sistémicas difieren de las específicas de órgano en que las lesiones afectan a órganos y tejidos múltiples y distintos. La característica peculiar de estas entidades patológicas es la demostración de las manifestaciones autoinmunitarias pertinentes relacionadas que tal vez constituyan la causa de alteración orgánica. El prototipo por sus abundantes fenómenos autoinmunitarios es el lupus eritematoso sistémico (LES), el cual es una enfermedad con manifestaciones que por lo general afecta riñones, articulaciones, piel, superficies serosas, vasos sanguíneos y el sistema nervioso central, está vinculado con una amplia gama de autoanticuerpos cuya producción parece formar parte de una hiperreactividad generalizada del sistema inmunitario humoral. Otras características del LES son hipersensibilidad sistémica de los linfocitos B e hipergammaglobulinemia policlonal. La evidencia actual sugiere que tanto la deficiencia como el aumento en la capacidad de respuesta a un antígeno permiten la supervivencia y la activación de linfocitos B autoreactivos en el LES. (Longo et al. 2012, p. 2723)

## Lupus

El nombre de lupus es de origen incierto, proviene del latín Lupus que significa lobo, ya que las lesiones en el rostro de la gente afectada por el lupus recuerdan una mordedura de lobo. Fue hasta 1981 que se le dio el nombre de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) que hoy en día se le considera una enfermedad compleja, en donde más de la mitad de los casos es considerada letal. (Sánchez, Barajas, Ramírez, Moreno y Barboza. 2004, p.174)

Según estudios realizados, se ha determinado que el 90 % de los casos de pacientes con LES, se trata de mujeres y donde las afroamericanas son tres veces más susceptibles a desarrollarla que las de raza blanca. Esta enfermedad se presenta en edades que van desde los 15 años y hasta los 40, durante los picos de fertilidad, por lo cual, los estrógenos hormonas sexuales femeninas son considerados como un factor clave en el desarrollo del LES. Algunos factores ambientales pueden dispararlo, por ejemplo, la luz solar que exacerba la enfermedad induciendo entre otros factores la inflamación y alteraciones a nivel renal en algunos pacientes. La prescripción de ciertas drogas incluidos los medicamentos para el corazón y antipsicóticos pueden causar efectos lupídicos, además algunos virus y bacterias pueden afectar el sistema inmunológico haciéndolo susceptible a su desregulación (Sánchez, et al. 2004, p.174)

Las interacciones entre los genes de susceptibilidad y los factores ambientales generan respuestas inmunitarias alteradas que varían entre los pacientes. Estas respuestas pueden incluir

- Activación de la inmunidad innata mediante DNA de CpG, el DNA de complejos inmunitarios, RNA viral y RNA de los autoantígenos con RNA/proteína

- Umbrales más bajos de activación en las células de la inmunidad de adaptación (linfocitos B y T)
- Células CD4y CD8 reguladoras ineficaces
- Eliminación disminuida de complejos inmunitarios y células apoptóticas.

Los autoantígenos (DNA nucleosómico/proteína, RNA/ proteína en Sm, Ro y LA; fosfolípidos) están disponibles para su reconocimiento por el sistema inmunitario en las vesículas superficiales de las células apoptóticas, por lo tanto, los antígenos, los anticuerpos y los complejos inmunitarios persisten por períodos prolongados, lo que hace posible la inflamación y la aparición de la enfermedad. La activación de las células inmunitarias se realiza por aumento de la secreción de interferones 1 y 2 proinflamatorios, factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 17, factor activador del linfocito B para citocinas de maduración/supervivencia del linfocito B e IL-10. La regulación en aumento de los genes inducida por interferones es una firma genética de las células del LES en sangre periférica en casi el 50% de los pacientes. El descenso en la producción de otras citocinas también contribuye al LES: los linfocitos T del lupus y las citolíticas naturales NK no producen suficiente IL-2 ni factor transformador del crecimiento beta para inducir y sostener a los linfocitos T reguladores CD4+ y CD8+. El resultado de estas anomalías es la producción sostenida de autoanticuerpos y de complejos inmunitarios; los subtipos patógenos se unen con los tejidos diana, con activación del complemento, lo cual da lugar a la liberación de citocinas quimiocinas, péptidos vasoactivos oxidantes y enzimas destructoras. Esto se acompaña por la entrada de linfocitos T tipo monocitos /macrófagos y células dendríticas a los tejidos afectados, además de la activación de los macrófagos y las células dendríticas residentes. En caso de inflamación crónica, la acumulación de los factores de crecimiento y los productos de la oxidación crónica contribuyen al daño irreversible de los tejidos que incluye fibrosis y esclerosis en glomérulos, arterias, cerebro, pulmones y otros tejidos. (Longo et al. 2012, p. 2724)

El diagnóstico de LES se basa en las manifestaciones clínicas características y los autoanticuerpos. En la tabla 1 se muestran los criterios para la clasificación. Los criterios tienen como propósito confirmar el diagnóstico de LES. Cualquier combinación de 4 o más de 11 criterios bien documentados en cualquier momento, vuelve probable que el paciente tenga LES. La especificidad es del 95% y la sensibilidad del 75% aproximadamente. En algunos individuos, los criterios se acumulan con el tiempo. Los anticuerpos antinucleares (ANA) son positivos en el 98% de los pacientes durante el curso de la enfermedad, las pruebas negativas repetidas sugieren que el diagnóstico no es LES a menos que se encuentren otros autoanticuerpos. Los anticuerpos IgG en concentraciones elevadas contra DNA bicatenario y los anticuerpos contra antígeno Sm son específicos para LES y por tanto favorecen el diagnóstico y la presentación de manifestaciones clínicas compatibles. Cuando se encuentre a un individuo con múltiples autoanticuerpos, pero sin manifestaciones clínicas no se le debe diagnosticar con LES, sin embargo, tal persona tiene un riesgo elevado. (Longo et al. 2012, p.2724)

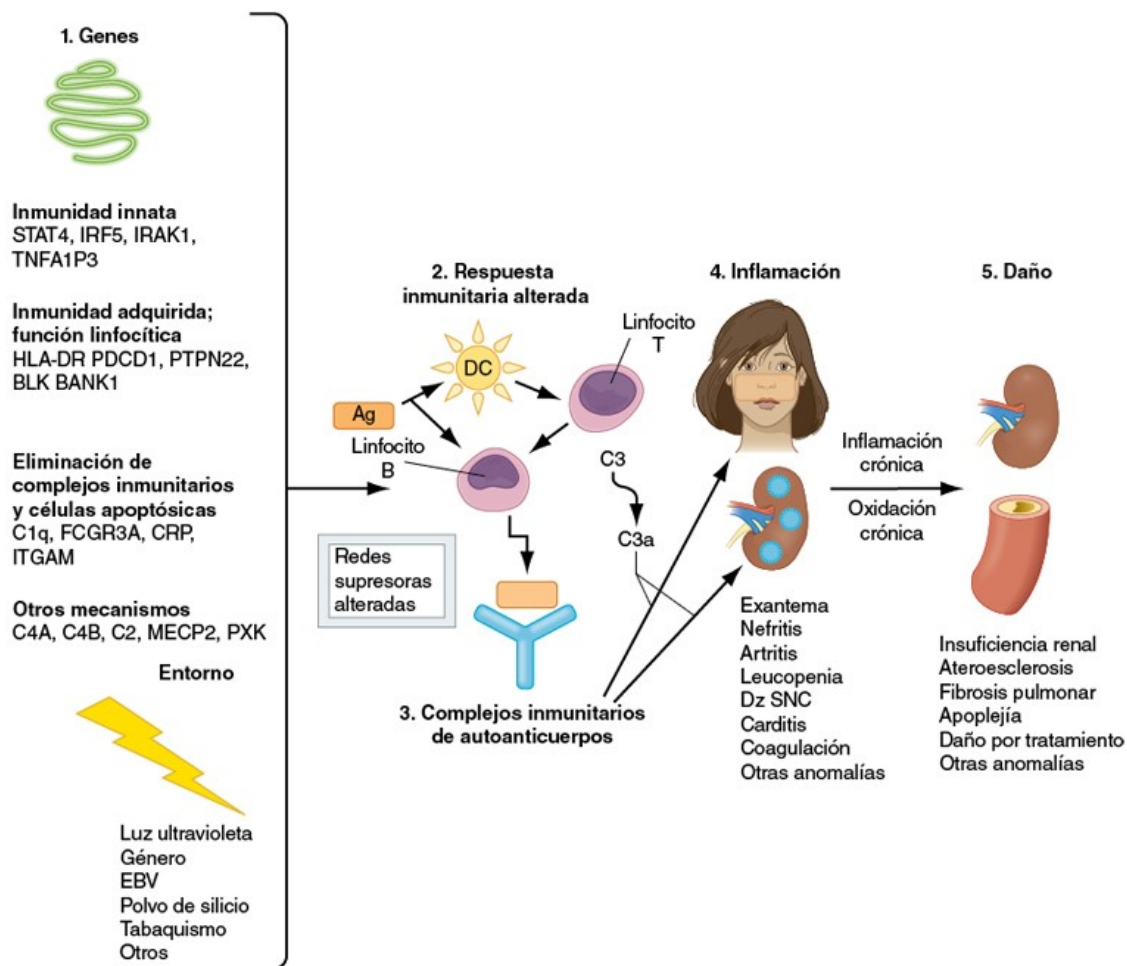


Figura 1. Patogenia del Lupus Eritematoso Sistémico.

Nota: Longo 2012

Tabla 1. Criterios clínicos para el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico.

Criterios Clínicos
<p>1. Lupus cutáneo agudo</p> <p>Rash malar</p> <p>Lupus bulloso</p> <p>Necrólisis epidérmica tóxica</p> <p>Rash lúpico o maculopapular</p> <p>Rash fotosensible</p>
<p>2. Lupus cutáneo crónico</p> <p>Rash discoide localizado o generalizado</p> <p>Lupus hipertrófico</p> <p>Lupus profundus (paniculitis)</p> <p>Lupus de las mucosas´</p> <p>Lupus asociado a eritema pernio</p> <p>Lupus discoide/liquen plano</p>
<p>3. Úlceras orales</p> <p>Paladar o úlceras nasales</p>
<p>4. Alopecia no cicatricial en ausencia de otras causas</p>
<p>5. Sinovitis que afecta a 2 o más articulaciones, caracterizada por hinchazón o inflamación o dolor con rigidez matutina</p>
<p>6. Renal</p> <p>Proteína en orina</p>
<p>7. Renal</p>

Proteína en orina
8. Neurológico
Convulsiones
Psicosis
Mielitis
Neuropatía central o periférica
Síndrome confusional agudo
9. Anemia hemolítica
10. Leucopenia o linfopenia
11. Trombocitopenia

Nota: Rivera 2017.

Al inicio el LES suele dañar uno o varios órganos o sistemas, pero con el tiempo aparecen más manifestaciones y cuando éstas aparecen, ya existe la mayor parte de los autoanticuerpos característicos de cada persona. El LES puede ser desde muy leve hasta muy grave y fulminante. La mayoría de los pacientes experimenta exacerbaciones que se alteran con períodos de remisión relativa, no obstante es inusual que remita de manera completa y permanente. La mayor parte del tiempo hay síntomas sistémicos como fatiga, mialgias y artralgias. En otros casos se trata de una enfermedad diseminada grave que necesita de la administración de glucocorticoides y se acompaña de fiebre, postración, pérdida de peso y anemia, además de otras manifestaciones específicas de los órganos afectados. (Longo et al. 2012, p. 2724)

### **Manifestaciones del lupus eritematoso sistémico:**

***Musculoesqueléticas.*** En la mayoría de los casos los pacientes presentan poliartritis intermitente, leve o discapacitante caracterizada por edema de los tejidos blandos e hipersensibilidad articular en manos, muñecas y rodillas; un poco porcentaje de los pacientes (10%) presenta deformidades articulares. La prevalencia de necrosis isquémica de hueso es mayor en el LES sobre todo en aquellos pacientes que reciben glucocorticoides sistémicos.

***Cutáneas.*** Las lesiones discoideas son circulares con bordes eritematosos hiperpigmentados, escamosos, ligeramente elevados con centros atróficos y despigmentados donde existe destrucción permanente de apéndices dérmicos; estas lesiones causan desfiguración de la cara y cuero cabelludo; los pacientes con estas manifestaciones son muy fotosensibles y la mayoría posee anticuerpos contra Ro.

***Renales.*** La nefritis junto con las infecciones constituyen las manifestaciones más graves del LES, ya que representan las principales causas de mortalidad durante los 10 primeros años de evolución de la enfermedad. La nefritis por lupus tiende a prolongarse con exacerbaciones que requieren volverlo a tratar o intensificar el tratamiento por largos años.

***Sistema Nervioso Central.*** La manifestación más frecuente en el lupus difuso del SNC, es la disfunción cognitiva sobre todo alteraciones de la memoria y el razonamiento, son frecuente las cefaleas, lo cual es indicativo de una exacerbación de la enfermedad, además el LES puede suscitar convulsiones de cualquier tipo y el tratamiento comprende un anticonvulsivo y un inmunodepresor.

***Obstrucción vascular.*** En los pacientes lúpicos aumenta la prevalencia de crisis de isquemia transitoria, apoplejía e infarto del miocardio. Estos episodios son más abundantes pero no exclusivos en los sujetos con lupus y anticuerpos contra fosfolípidos

***Pulmonares.*** Lo más común es la pleuritis con y sin derrame pleural las que son potencialmente letales incluyen inflamación intersticial que ocasiona fibrosis, síndrome de pulmón retráctil y hemorragia intraalveolar.

***Cardíacas.*** Lo más frecuente es la pericarditis pero casi siempre responde a tratamiento con antiinflamatorios; los trastornos más graves son la miocarditis y la endocarditis de Libman-Sacks. El mayor riesgo de infarto del miocardio, es a causa de la aterosclerosis acelerada lo que puede deberse al ataque inmunitario, la inflamación crónica o al daño oxidativo a las arterias.

***Hematológicas.*** La manifestación más frecuente es la anemia, lo cual refleja la presencia de una enfermedad crónica. Es habitual observar leucopenia, además la trombocitopenia puede ser un problema recurrente.

***Del aparato digestivo.*** Náuseas, vómito o diarrea son indicadores de una exacerbación de la enfermedad. La vasculitis intestinal puede ser peligrosa cuyas complicaciones suelen ser perforaciones, isquemia, hemorragia y septicemia.

***Oculares.*** El LES puede acompañarse de síndrome de Sjogren y conjuntivitis inespecífica pero rara vez ponen en peligro la vista. Al contrario la vasculitis retinaria y la neuritis óptica constituyen manifestaciones graves, en las cuales se puede provocar ceguera en un lapso de días a semanas. (Longo, 2012, p. 2728)

En la tabla 2, se pueden observar los síntomas que con mayor frecuencia se presentan en pacientes con LES.

Tabla 2. Principales síntomas que se presentan en pacientes con LES

Síntomas	Frecuencia %
Exantema facial (alas de mariposa) o malar	42%
Pérdida de cabello	27%
Fotosensibilidad	30%
Úlceras orales	12%
Artritis con inflamación	90%
Serositis (inflamación de tejido alrededor de pulmones y corazón)	45%
Desorden renal	50%
Desórdenes sanguíneos: leucopenia, trombocitopenia	20%
Anemia	71%
Astenia y adinamia	81%
Fiebre 38 °C o más	90%
Dolor articular	95%
Rash en piel	74%
Fenómeno de Raynaud	17%

Nota: Sánchez 2004

Los pacientes con LES desarrollan entre otros anticuerpos anti-Sm, los cuales son dirigidos contra el ADN de todas las células, aunque pacientes sanos también tienen este tipo de anticuerpo, con la diferencia de que está dirigido contra el ADN bacterial, en donde se postula la hipótesis de

que probablemente en la producción de estos anticuerpos anti-ADN bacterial se dé un cambio y reconozcan el ADN del huésped. Se han encontrado secuencias de aminoácidos del virus Epstein-Barr, agente causal de la mononucleosis que están relacionadas con un anticuerpo anti-Sm en el 30% de los pacientes con LES. (Sánchez et al. 2004, p.174)

Estudios realizados en ratón, han demostrado que los anticuerpos anti-ADN se unen específicamente a la proteína alfa-actinina en la superficie de las células de riñón indicando de alguna manera, porque en el LES se afecta el riñón, estos anticuerpos anti-ADN también se asocian a un péptido del receptor celular neural conocido como NMDA (N-metil-D-aspartato) involucrados en el desarrollo de la memoria, lo cual explica por qué estos pacientes tienen una pérdida gradual de la agudeza y la memoria mental. (Sánchez et al. 2004, p.174)

En el LES la doble hebra de ADN es el mayor autoantígeno. Los autoanticuerpos en pacientes con lupus, son del isotipo de IgG. También se conoce que son marcadores de células T cooperadoras. La respuesta de células T a autoantígenos incluyendo el ADN desnudo y ADN compuesto o empaquetado (nucleosoma), ha sido reportada únicamente en pacientes con lupus, además se ha observado que el nucleosoma media la unión de autoanticuerpos en la membrana glomerular en la nefritis lúpica humana y se sugiere que este mecanismo puede ocurrir en otros sitios del cuerpo. (Sánchez et al. 2004, p. 174)

El lupus eritematoso constituye una enfermedad autoinmune del tejido conjuntivo caracterizada por la afección de la piel, articulaciones, riñón, sistema nervioso, vasos y huesos entre otros. Los pacientes desarrollan síntomas generales como fatiga y alteraciones inmunológicas características, además de autoanticuerpos circulantes con diferente especificidad y la actividad antiinflamatoria es secundaria a la formación de complejos autoinmunes circulantes. La enfermedad se clasifica en una forma puramente cutánea, el lupus eritematoso discoide (LED), lupus neonatal (LN) lupus eritematoso cutáneo subagudo (SCLE) y una forma generalizada, el lupus eritematoso sistémico (LES). (Sánchez et al. 2004, p. 174)

## Lupus eritematoso sistémico

El LES es una enfermedad autoinmune caracterizada por la presencia de autoanticuerpos y un infiltrado linfocitario en las lesiones de piel, riñón y otros órganos, en sangre periférica se han detectado linfocitos que median la producción de autoanticuerpos ambas situaciones podrían considerarse factores patogénicos en la generación de las lesiones. En este caso particular de LES, la afección se da prácticamente en todos los aparatos y sistemas, sin embargo las manifestaciones cutáneas son las más comunes (90%) y la afección renal le da un pronóstico especial.

El depósito de complejos inmunes ADN/anti- ADN en el endotelio glomerular parece jugar un papel importante en la inducción de glomerulonefritis, donde también se ha destacado la participación del complemento, citocinas y sustancias pro inflamatorias en el daño de los glomérulos. (Sánchez et al. 2004, p. 174)

Con respecto a los factores ambientales, se ha demostrado que la exposición a la luz solar desencadena o agrava las lesiones cutáneas en el LES puesto que éstas se presentan normalmente en zonas expuestas al sol. La fracción ultravioleta de 290 – 320 nanómetros induce daño al ADN de las células epidérmicas con la probable expresión de antígenos ocultos que en presencia de autoanticuerpos inducen la formación de complejos inmunes *in situ*. Algunos de éstos quedan atrapados en la unión dermoepidérmica, observándose por inmunofluorescencia la banda lúpica característica, donde pueden detectarse cuerpos citoides en dermis papilar de IgG, IgM, C3 y fibrinógeno en biopsias de piel. (Sánchez et al. 2004, p. 174)

Por lo descrito anteriormente, la participación cutánea en el lupus es muy frecuente y las lesiones pueden ser agudas o crónicas, la lesión aguda más representativa es el eritema en alas de mariposa que corresponde a lesiones en región malar, y el dorso de la nariz, además de otras áreas expuestas al sol como el cuello y los brazos; las lesiones que son crónicas son llamadas discoides y en la mayoría de los casos representan la forma cutánea del padecimiento. (Sánchez et al. 2004, p. 174)

### **Lupus eritematoso discoide (LED)**

Este tipo de lupus a diferencia del LES, se caracteriza por ser más común en mujeres mayores de 40 años de edad, y además tiene una evolución crónica e insidiosa. El LED constituye una lesión crónica consistente en placas eritematosas con descamación localizadas principalmente en piel cabelluda, orejas, cara y cuello. Otra diferencia importante es también que en el LED hay habitualmente poca incidencia de complicaciones renales.

Debido a que las exposiciones a la fracción ultravioleta de la luz solar incrementan las lesiones, es imprescindible usar filtros o protectores solares y evitar los medicamentos y/o sustancias fotosensibilizantes. (Sánchez et al. 2004, p. 174)

### **Lupus neonatal (LN)**

Corresponde a una enfermedad rara, debido al transplacentario de anticuerpos antinucleares con especificidad Ro y/o La, de una madre con lupus al feto, de tal manera que el infante neonatal presenta lesiones cutáneas transitorias de lupus eritematoso cutáneo subagudo (SCLE) y en ocasiones también se presenta bloqueo cardíaco congénito. La mitad de los recién nacidos con bloqueo cardíaco congénito (BCC) se compensa y no requiere tratamiento, la otra mitad necesita el implante de un marcapaso. Sin embargo el 10 % de los recién nacidos afectados no responden al tratamiento y mueren de insuficiencia cardíaca. (Sánchez et al. 2004, p. 175)

### **Lupus eritematoso cutáneo subagudo (SCLE)**

Recientemente algunas formas de lupus denominadas seronegativas han despertado el interés clínico debido a su asociación con los anticuerpos anti-Ro. Tal es el caso de una variante fotosensible que fue descrita por Sontheimer y Gilliam. Las lesiones clínicas están constituidas por lesiones policíclicas eritematosas no cicatriciales con características e histología similar al LES,

su distribución ocurre principalmente en áreas expuestas al sol, especialmente en la parte superior del tórax, dorso de brazos, antebrazos y cuello. En ocasiones existen también lesiones en la cara, piel cabelluda y extremidades inferiores.

La característica serológica del SCLÉ es la presencia de anticuerpos anti-Ro en un 60% y un 36% anti-La. Para este caso el dato clínico más importante es la fotosensibilidad cuyas lesiones incluso pueden ser inducidas por exposición a la radiación ultravioleta. La piel que es expuesta a la luz solar permite que la fracción de UV-B penetre la epidermis y sea absorbida en la parte superior de la dermis en tanto que la irradiación UV-A penetra hasta lo más profundo de la dermis. Las moléculas responsables de absorber la luz se denominan cromóforos, siendo la melanina la principal, la cual absorbe longitudes de onda que van desde 350 a 1200 nanómetros. La luz absorbida puede producir cambios químicos en un proceso denominado fotoquímica y al rango de longitud de onda con suficiente energía para causar estos cambios se le denomina espectro de absorción. (Sánchez et al. 2004, p. 177)

Los efectos inducidos por exposición a longitudes de onda específica de irradiación UV-A y UV-B a nivel de la piel se han estudiado en distintos modelos experimentales de inflamación, provocando diferentes lesiones tisulares ya que por ejemplo la exposición aguda resulta en eritema, calor, edema, dolor y prurito seguida por bronceado y engrosamiento epidérmico, por otra parte, la exposición crónica puede inducir envejecimiento cutáneo y cáncer en áreas expuestas al sol como cuello y cara y áreas dorsales de los brazos. (Sánchez et al. 2004, p. 177)

La radiación ultravioleta es el factor ambiental más ligado al lupus y provoca exacerbación en el 70% de los pacientes al incrementar la apoptosis de los queratinocitos y otras células o al alterar el ADN y las proteínas intracelulares de manera que se tornan antigénicas; por otro lado, el factor genético es importante pero no suficiente para causar la enfermedad, sin embargo se ha determinado que el lupus es más frecuente en los familiares de los pacientes con lupus que en la población en general, y genes del complejo de histocompatibilidad particularmente HLA- A1m B8 y DR3 se han ligado al lupus. (Enriquez-Mejía, 2013, p. 9)

Los anticuerpos anti-ADN de doble cadena son los anticuerpos más extensamente estudiados en LES. Los anticuerpos anti-ADN constituyen un subgrupo de anticuerpos antinucleares que pueden unirse al ADN de una cadena, al ADN de doble cadena o de ambos y suelen ser anticuerpos IgG o IgM. Las células apoptóticas fueron inicialmente vinculadas al LES cuando se demostró que los autoanticuerpos del LES se concentraban dentro y en la superficie de los gránulos de las células apoptóticas, implicando a la célula apoptótica como una fuente de antígenos. (Enriquez-Mejía, 2013, p. 10)

Los antígenos en los cuerpos apoptóticos sufren modificaciones post traduccionales que podrían resultar en la producción de antígenos de importancia. Existe mucha evidencia que afirma que las células apoptóticas no son inmunológicamente neutras, sino que, dependiendo del microambiente en el que el proceso se lleve a cabo, del tipo de célula presentadora y además de la presencia o ausencia de señales de peligro, éstas son tolerogénicas o bien inmunogénicas. El sistema inmunológico utiliza la apoptosis para eliminar los clones autorreactivos de células B o T, por lo que los defectos de este sistema contribuirían a la persistencia de estos clones y podrían provocar enfermedades autoinmunes. En pacientes con LES se observa una cantidad aumentada de células apoptóticas. (Enriquez-Mejía, 2013, p. 10)

Como ya se ha mencionado el LES es una enfermedad autoinmune en la que los tejidos y células se dañan por adherencia de diversos autoanticuerpos y complejos inmunitarios. Hasta 90% de los casos corresponden a mujeres en edad reproductiva pero existe predisposición en ambos sexos en todas las edades y en todos los grupos étnicos, sin embargo es mayor en personas de ascendencia africana. La supervivencia a 4 años en 1950 era del 50% pero hoy día se alcanza un 80% a los 15 años, aún así un paciente que es diagnosticado con LES tiene de 1 a 6 más oportunidades de morir a los 35 años que un individuo sano ya sea por la enfermedad en sí o por infecciones debido a ella. (Enriquez-Mejía, 2013, p. 9)

Al partir de la premisa de que en el LES el 90% de los pacientes son mujeres, se intentó atribuir a las hormonas femeninas un importante papel en el desarrollo de la enfermedad, de manera contraria las hormonas masculinas y el cromosoma Y proveen un factor protector. Se han

realizado estudios en mujeres menopáusicas que reciben terapia de sustitución hormonal con estrógenos conjugados y progesterona y se determinó que aumenta el riesgo de padecer la enfermedad en éstas, en comparación con las que no recibieron terapia hormonal, sin embargo no se ha llegado a establecer el papel que juegan las hormonas en el desarrollo de la enfermedad. (Enriquez-Mejía, 2013, p.9)

Por otro lado, es sabido que muchos fármacos son capaces de inducir una variante de lupus llamado lupus farmacológico, principalmente quinidina, procainamida e hidralazina. En esta forma de lupus, las manifestaciones dermatológicas y articulares son frecuentes y las manifestaciones renales y neurológicas son raras. (Enriquez-Mejía, 2013, p.9)

Adicionalmente se ha relacionado el antecedente de enfermedades virales con síntomas similares en un período previo a la aparición del lupus, lo cual ha convertido en un reto el identificar si hay un agente causal en particular ya que hoy día sólo se ha podido asociar en parte al virus Epstein-Barr, puesto que se ha demostrado asociación temporal entre la infección por virus Epstein-Barr y la aparición de las manifestaciones lúpicas. (Enriquez-Mejía, 2013, p. 9)

Genes del complejo mayor de histocompatibilidad particularmente HLA-A1, B8 y DR3 se han ligado al lupus, la respuesta de los linfocitos T al antígeno es desencadenada cuando el receptor de la molécula en la superficie de la célula T reconoce el complejo formado por el antígeno y el péptido del complejo mayor de histocompatibilidad en la superficie de la célula presentadora de antígeno. Diferentes tipos de células del sistema inmune actúan como presentadoras de antígenos tales como los linfocitos B, células dendríticas y macrófagos. El genotipo del complejo mayor de histocompatibilidad determina cuáles moléculas estarán disponibles para los antígenos presentadores y consecuentemente serán reconocidos por las células T, por tal motivo determinados genes del complejo mayor de histocompatibilidad se asocian con un riesgo mayor de desencadenar la respuesta inmune contra antígenos propios y padecer enfermedades como lupus. (Enriquez-Mejía, 2013, p. 10)

De todos los órganos que pueden resultar afectados por el lupus, se han desarrollado estudios de forma más intensa en riñones y en piel, en ambos casos predominan los fenómenos inflamatorios, el depósito de anticuerpos y factores del complemento. (Enriquez-Mejía, 2013, p. 10)

En 1967 se mostró que los riñones de pacientes con nefritis lúpica contenían anticuerpos de ADN de doble cadena nativos, identificados como autoanticuerpos y conservando la capacidad de unirse a cualquier antígeno, en este caso a las células y tejidos de los pacientes lúpicos. Los anticuerpos anti-ADN de doble cadena, son los anticuerpos más extensamente estudiados en lupus, los demás participan en manifestaciones clínicas particularmente anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia, dermatosis y lupus neonatal. Los anticuerpos anti-ADN constituyen un subgrupo de anticuerpos que pueden unirse al ADN de una cadena, al ADN de doble cadena o a ambos y suelen ser anticuerpos IgG o IgM. (Enriquez-Mejía, 2013, p. 10)

La mayoría de personas sanas tienen en su suero inmunoglobulinas IgM anti-ADN de una sola cadena que pertenecen a los autoanticuerpos naturales presentes en todas las personas. Estos anticuerpos tienen una baja afinidad hacia el ADN y otros autoantígenos. Por el contrario la IgG anti-ADN de doble cadena no suele estar presente en los individuos sanos y muestra una alta afinidad hacia el ADN y otros antígenos; por lo cual su patogénesis en el LES ha sido confirmada, son altamente específicos y están presentes en el 70% de los pacientes con LES, pero en menos del 0.05 % de la población sana o pacientes con otras enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide. Niveles altos de anticuerpos anti-ADN de doble cadena tienden a reflejar actividad lúpica, pero no en todos los casos. El 80% de los pacientes que tienen niveles altos en suero y enfermedad subclínica desarrolla el padecimiento en los 5 años posteriores a la detección. Estos anticuerpos tienden a depositarse en algún tejido sólo después de que por medio de apoptosis se hayan expuesto los antígenos nucleares de las células inflamadas. (Enriquez-Mejía, 2013, p. 10)

Los anticuerpos antiRo y antiLa fueron descritos por Clark y Reichlin en 1969 y luego en 1975 por el grupo de Tan, y tienen interés porque se asocian a formas fotosensitivas de lupus. (Enriquez-Mejía, 2013, p.11)

La presencia de anticuerpos antiRo en pacientes con lupus embarazadas tienen relevancia clínica porque los autoanticuerpos maternos atraviesan la placenta y son capaces de inducir fibrosis del sistema de conducción y causan bloqueo cardiaco congénito. La presencia de autoanticuerpos puede ocurrir en personas sin causar daño, o por el contrario pueden brindar un efecto protector. Los autoanticuerpos patógenos de pacientes con lupus tienen propiedades particulares que les permiten causar enfermedad. Investigaciones clínicas y estudios de laboratorio sobre todo realizados en ratones han demostrado que los anticuerpos IgG se unen con gran afinidad al ADN de doble cadena para provocar daño tisular, no así los anticuerpos IgM que tienen menor afinidad. (Enriquez-Mejía, 2013, p. 11)

Las citocinas producidas por las células T estimulan la proliferación de células B, activando también la producción de anticuerpos IgG e IgM y promueven un cambio en la secuencia molecular del anticuerpo secretado, por lo que lo une fuertemente al antígeno dirigido. Entonces los linfocitos T colaboradores hacen posible la producción de autoanticuerpos IgG de alta afinidad, esta clase de autoanticuerpos está íntimamente ligado al daño tisular en lupus. Las células B autoantigénicas y los linfocitos T que interactúan para producir autoanticuerpos dañinos están ausentes en las personas sanas. (Enriquez-Mejía, 2013, p. 11)

La tabla 3 muestra los parámetros serológicos presentes en el LES, con su respectiva prevalencia.

Tabla 3. Parámetros serológicos en el Lupus Eritematoso Sistémico

Parámetro	Prevalencia	Asociación clínica
ANA	Mayor a 95%	Enfermedades reumáticas y no reumáticas Muy inespecífico
Anti-dsDNA		Afectación renal y cutánea Específico del LES
Antihistona	70%	LES inducido por fármacos
Anti-Sm	10-30%	Muy específico del LES Afectación renal
Anti-RNP	25-30%	Enfermedad mixta del tejido conectivo Esclerodermia
Anti-Ro	30-40%	Afectación renal y cutánea Lupus neonatal
Anti-La (SSA)	15-20%	Lupus neonatal Síndrome de Sjogren
Antifosfolípido Cardiolipina B2 -Glicoproteína Anticoagulante lúpico	20-30%	Trombosis Abortos espontáneos Microangiopatía trombótica
Descenso C3, C4, CH50	Variable	Actividad LES

Nota: Rivera 2017.

La tabla 4 enumera los principales criterios inmunológicos que pueden servir para el diagnóstico del LES.

Tabla 4. Criterios inmunológicos para el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico.

Criterios inmunológicos
1. ANA
2. Anti DNA de doble cadena
3. Anti Sm presencia de anticuerpos contra el antígeno nuclear Sm
4. Anticuerpos antifosfolípido positivo determinado por Test positivo para anticoagulante lúpico Falso positivo en el test RPR Títulos medios o altos de anticuerpos anticardiolipina (IgA, IgG o IgM) Test positivo para anti B2 glicoproteína (IgA, IgG o IgM)
5. Hipocomplementemia: descenso de C3, C4 o CH5O
6. Coombs directo positivo en ausencia de anemia hemolítica

Nota: Rivera 2017

El LES constituye un desafío para los médicos, quienes deben de sospecharlo y hacer un diagnóstico lo más precozmente posible. La presentación más común es la de una mujer joven con compromiso del estado general, artralgias o artritis, fiebre, úlceras mucosas, alopecia, y lesiones cutáneas diversas, son muy característicos la fotosensibilidad y el eritema sobre las mejillas y el dorso de la nariz. Puede también hallarse hipertensión arterial, orina espumosa o dolor abdominal. A pesar de esto, la presentación no siempre es típica, puede bien tratarse de un niño, un adulto mayor o un varón y puede además debutar con síntomas de mayor gravedad, como compromiso de conciencia, accidente cerebro-vascular, convulsiones o psicosis, síndrome nefrítico o nefrótico, equimosis o anemia hemolítica.(MINSAL, 2013, p. 18)

Puede pensarse también en la posibilidad de LES en mujeres con abortos a repetición, trombosis arterial o venosa, flebitis o accidente vascular encefálico. En el caso de los niños, es frecuente debutar con compromiso renal grave, encefalopatía o anemia hemolítica. En los adultos mayores, suelen presentar síntomas inespecíficos, donde son menos frecuentes las manifestaciones cutáneas, fotosensibilidad, artritis y nefritis aguda y es más frecuente que se presente compromiso pulmonar, serositis, fiebre y fenómeno de Raynaud. (MINSAL, 2013, p. 18)

En términos generales, el LES puede tener una presentación heterogénea y caracterizarse inicialmente por síntomas inespecíficos. Su presentación tan variada puede hacer difícil el diagnóstico si no se tiene un alto grado de sospecha. Resulta útil el preguntar por antecedentes familiares de lupus u otras enfermedades del tejido conectivo en aquellos pacientes en los que se sospecha su presencia (MINSAL, 2013, p. 19)

Por otra parte, el LES puede simular otras condiciones con las cuales hay que hacer diagnóstico diferencial entre las cuales están: enfermedades infecciosas como mononucleosis infecciosa, infección por Parvovirus y HIV, hepatitis viral y endocarditis bacteriana. Muchas otras condiciones se pueden presentar con compromiso del estado general y dolor articular y/o muscular entre las que están los síndromes paraneoplásicos y las artritis de otras causas como las artritis virales. (MINSAL, 2013, p. 19)

El pronóstico del LES depende de sus manifestaciones y de los órganos comprometidos. En la mayoría de los casos, las manifestaciones cutáneas se relacionan con poco daño, menos incidencia de lupus neuropsiquiátrico y buen pronóstico. Por el contrario ha habido estudios prospectivos y retrospectivos que evidencian que el compromiso renal suele ser de mal pronóstico. (MINSAL 2013, p.20)

Se ha clasificado el LES en dos grupos según la gravedad de sus manifestaciones:

**Lupus leve a moderado:** se consideran como manifestaciones leves del LES a las manifestaciones generales, fiebre, compromiso mucoso y cutáneo (alopecia, fotosensibilidad, eritema agudo, subagudo y crónico) compromiso articular, serositis, fenómeno de Raynaud y a las manifestaciones hematológicas menores como anemia no hemolítica, leucopenia y trombocitopenia leve. Las siguientes se consideran características de un lupus leve:

- Diagnóstico confirmado o altamente posible,
- enfermedad clínicamente estable,
- ausencia de compromiso vital,
- función normal o estable en los sistemas u órganos que son blancos probables del lupus (riñón, piel, articulaciones, sistema hematológico, pulmón, corazón, sistema nervioso central, sistema gastrointestinal)
- ausencia de toxicidad de la terapia.

**Lupus grave:** es aquel que tiene compromisos que denotan mal pronóstico a corto o largo plazo, ya sea por comprometer uno a varios órganos que pueden llevar a daño irreversible con compromiso de la función o disminución de la supervivencia. Dentro de los ejemplos de compromisos se encuentran:

- Glomerulonefritis rápidamente progresiva, nefritis persistente, síndrome nefrótico
- Convulsiones, accidente vascular encefálico, psicosis, estado confusional agudo
- Anemia hemolítica, leucopenia severa, trombocitopenia severa

- Enfermedad coronaria, miocarditis, pericarditis con taponamiento cardíaco, hipertensión arterial maligna
- Hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar, tromboembolismo pulmonar
- Compromiso dérmico generalizado con ulceraciones o ampollas

El LES tiene un curso crónico intercalado con exacerbaciones o recaídas que varían en intensidad por lo cual es importante determinar el efecto del lupus sobre el paciente y evaluar si la enfermedad está activa y por tanto tiene un compromiso reversible susceptible de terapia o en cambio si tiene daño residual permanente e irreversible. Distinguir entre la actividad de la enfermedad y daño permanente tiene importantes implicaciones para el pronóstico y el tratamiento apropiado para cada paciente.

Según (MINSAL, 2013, p.24) el pronóstico de sobrevivida de los pacientes con LES ha mejorado significativamente en las últimas décadas, no obstante, la tasa de mortalidad persiste elevada y ha fluctuado entre 2.17 y 3.81 en la última década; si bien se ha reducido la mortalidad asociada a la actividad del lupus, han surgido otras causas de mortalidad relacionadas con su comorbilidad o complicaciones del tratamiento, por esta razón resulta importante la prevención, detección precoz, y manejo de estas condiciones como lo son enfermedad cardiovascular, dislipidemia, síndrome metabólico, osteoporosis, infecciones y neoplasias entre otras.

Las enfermedades cardiovasculares son causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con lupus, los factores de riesgo cardiovascular tradicionales aparecen precozmente en el curso de la enfermedad y en pacientes jóvenes, presentándose por ejemplo un riesgo de infarto del miocardio en mujeres con lupus tan elevado como 52.4 veces entre los 35 y 44 años y 4.2 veces entre los 55 y 64 años, comparado esto a personas sin LES; por lo cual en un paciente con lupus debería de evaluarse al inicio, y al menos una vez por año sus factores de riesgo cardiovascular incluyendo: tabaquismo, actividad física, uso de anticonceptivos orales o terapia de

reemplazo, historia familiar y personal de eventos vasculares, cardíacos o cerebrales entre otros. (MINSAL, 2013, p. 24)

Por otro lado, el uso de corticoides provoca una pérdida rápida de masa ósea, dosis y tiempo dependientes y es más acentuada en los primeros seis meses, además la actividad inmunológica por la acción de citocinas pro-inflamatorias induce la pérdida de masa ósea, se considera que la prevalencia de osteoporosis puede elevarse entre el 20 y el 48 % de los pacientes.

Las infecciones son responsables aproximadamente del 25% de las muertes en pacientes con lupus. Los factores de riesgo más comunes asociados a la terapia son el uso y la dosis de corticosteroides, inmunosupresores y terapias biológicas.

Diversos estudios han demostrado que los pacientes con lupus llegan a tener hasta 25% más riesgo de desarrollar algunas neoplasias, especialmente linfoma no Hodgkin, teniendo una prevalencia tres veces mayor a la población general. Otras neoplasias de mayor presentación en pacientes con lupus son el cáncer pulmonar, cáncer hepatobiliar y el cáncer cervicouterino. (MINSAL, 2013, p. 26)

El LES es una enfermedad crónica con episodios de actividad y remisión, para la que no existe tratamiento curativo, y los casos de remisión completa y mantenida son excepcionales. El médico tratante, debe enfrentar y controlar los episodios de la enfermedad aguda y planear estrategias que supriman los síntomas a un nivel aceptable para el enfermo y que prevenga a la vez el daño de órganos. Los pacientes en este proceso pueden experimentar algún efecto adverso a los fármacos utilizados. La elección de los mismos, dependerá de:

- Si la manifestación lúpica se juzga tal que amenaza la vida o un órgano blanco, que justifique el uso de terapias potentes pero agresivas.

- Si esta manifestación se juzga potencialmente reversible.
- La evaluación de cómo balancear el tratamiento de la enfermedad con la prevención de las complicaciones tanto del lupus como de los medicamentos.

Las manifestaciones como la fatiga, el compromiso del estado general y el dolor se tratan al suprimir otros síntomas del LES, por lo cual, antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y antimaláricos se indican para tratar las artralgias y artritis, aunque los pacientes con LES presentan mayor riesgo que la población general con el uso de AINES meningitis aséptica, elevación de enzimas hepáticas, hipertensión arterial y una mala función renal. Los antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina) son útiles en reducir la dermatitis, artritis, fatiga, el número de brotes de actividad y el daño residual acumulado por el LES, por lo que se considera fundamental su uso permanente. Los antimaláricos pueden producir toxicidad retinal, por lo que se deben controlar con estudios oftalmológicos periódicos aunque se considera que pueden utilizarse de por vida en pacientes con LES. El metotrexato y leflunomida, pueden usarse en ocasiones, sobre todo para las manifestaciones articulares del LES. El tratamiento con corticosteroides sistémico en dosis bajas es necesario en la mayoría de los casos de lupus leve. (MINSAL, 2013, p. 30)

Para las manifestaciones graves del LES, suelen requerir dosis altas de esteroides por vía intravenosa u oral, acompañadas de medicamentos inmunosupresores o citotóxicos como la Ciclofosfamida endovenosa u oral, el Micofenolato de Mofetilo y la Azatioprina y excepcionalmente otros inmunosupresores como la ciclosporina o el Tacrolimus. Si la respuesta no fuera buena, es decir si el LES es refractario a la terapia convencional se han intentado diferentes esquemas de terapias de rescate o excepcionales como la terapia de inmunoglobulinas, la plasmaféresis o el uso de medicamentos biológicos como el rituximab y el belimumab. (MINSAL, 2013, p. 31)

Entre los efectos adversos de la terapia inmunosupresora, que incide sobre la mortalidad del LES, está el aumento de la susceptibilidad a infecciones por gérmenes habituales y oportunistas y el

aumento en la frecuencia de algunos cánceres, debido a esto, con complicaciones mayores que pueden ser fatales.

La tabla 5 resume los medicamentos que con mayor frecuencia son utilizados en el tratamiento del LES.

Tabla 5. Medicamentos utilizados frecuentemente en el LES

Medicamento	Indicación frecuente
AINES analgésicos	Artralgia, artritis, serositis
Corticoides tópicos	Lupus cutáneo
Protector solar	Lupus cutáneo
Prednisona, Prednisolona, Metilprednisolona	Artritis, serositis, compromiso de órganos (lupus leve o grave)
Hidroxicloroquina/cloroquina	Artritis, serositis, lupus piel
Metotrexato	Artritis, lupus cutáneo
Leflunomida	Artritis, nefritis
Ciclofosfamida	Compromiso renal, neuropsiquiátrico, hematológico, lupus grave
Micofenolato de mofetilo	Compromiso renal, hematológico, lupus grave
Azatioprina	Compromiso renal, hematológico, lupus grave
Rituximab	Terapia de excepción refractariedad lupus grave
Inmunoglobulinas IV	Compromiso hematológico o neuropsiquiátrico grave, SA, lupus grave refractario

Nota: MINSAL, 2013

## Origen de los fármacos

Según Hilal-Dandan, R. y Brunton, L., en su libro Manual de farmacología y terapéutica, 2014, se define el fármaco como cualquier agente químico que modifique el protoplasma vivo, por lo cual son pocas las sustancias que estarían fuera de esta definición. Excepto algunas hormonas naturales como la insulina, casi todos los fármacos han sido moléculas orgánicas pequeñas, hasta que la tecnología del ADN recombinante obtenido por bioingeniería permitió sintetizar proteínas por varios organismos y por células de mamíferos.

En el pasado, la identificación de algún fármaco solía ser consecuencia de las observaciones aleatorias de los efectos de extractos vegetales o sustancias químicas individuales en animales o en seres humanos; hoy día las estrategias dependen de la selección exhaustiva y amplísima de las bibliotecas que contienen millones de compuestos para valorar su capacidad de interactuar con una molécula específica efectora o desencadenar una respuesta biológica específica. (Hilal-Dandan et al. 2014, pp. 1-3)

Hasta finales del siglo XIX todos los medicamentos conocidos procedían de la naturaleza, mas con el desarrollo de la Química Orgánica, se fueron separando de las drogas conocidas hasta entonces las sustancias químicas contenidas en ellas y que eran las responsables de su acción, por lo que así nace el concepto de principio activo. Una vez conocida su estructura química, se trató de imitarla mediante síntesis, lo que supone también la obtención de productos relacionados. De esta manera se generó la moderna Farmacología. (Hilal-Dandan et al. 2014, pp. 1-3)

Una de las primeras fuentes de las que se extraen los fármacos son los productos naturales. Generalmente, su estudio surge a raíz de alguna observación de la medicina popular sobre todo de las plantas denominadas medicinales. En principio, cabría suponer que este campo de la investigación debía estar agotado a estas alturas, sin embargo, algunos autores afirman que sólo

se ha estudiado algo más del 10% de la flora terrestre y lo realizado con la flora marítima es, lógicamente, bastante inferior. ( Hilal-Dandan et al. 2014, pp. 1-3)

Otra de las formas de crear medicamentos es la semisíntesis; es decir, en algunos casos, las moléculas obtenidas de las plantas medicinales son susceptibles de ser modificadas con diversos fines. Unas veces se persigue modificar sus propiedades físico-químicas para que se consiga una distribución selectiva; otras, se trata de intensificar la actividad o de obtener una especificidad de actuación superior. Los medicamentos se pueden obtener también mediante procesos de síntesis en los laboratorios. (Hilal-Dandan et al. 2014, pp. 1-3)

Pueden desarrollarse también medicamentos a partir de los conocimientos fisiopatológicos, es decir si la patología se debe a una deficiente producción de un factor, bastará con administrárselo de forma adecuada para conseguir la normalidad. Por ejemplo, cuando se demostró que la causa de la diabetes obedecía a una deficiente producción de insulina, esta se comenzó a extraerse ésta del páncreas de cerdo para administrarla a los pacientes. Por otro lado, pueden nacer medicamentos a partir de la observación de los efectos tóxicos de los mismos, lógicamente estos efectos son negativos o perturbadores para un individuo sano pero, si tenemos presente que el medicamento ha de ir encaminado a corregir funciones que están alteradas, es posible, en algunas situaciones, obtener consecuencias positivas de un efecto que inicialmente puede ser considerado tóxico. En otras circunstancias son auténticas casualidades, las que nos han conducido al éxito en cuanto al surgimiento de un nuevo fármaco. (Hilal-Dandan, 2014, pp. 1-3)

### **Efecto terapéutico**

Es el efecto que se desea obtener o que se busca cuando se ha diagnosticado una patología, una enfermedad o un trastorno en el estado de salud de una persona, por lo que se indica un tratamiento farmacológico.

### **Efectos secundarios o efecto adverso**

Los efectos secundarios son reacciones no deseadas que tiene el cuerpo como resultado de la ingesta o aplicación de un determinado fármaco, el cual es prescrito con un propósito particular: tratar, curar o aliviar una enfermedad, por lo que todos los demás efectos que pueda tener son considerados efectos secundarios.

Algunos de estos efectos, son leves, otros son severos e incluso los hay mortales. Algunos duran pocos días o semanas y otros cuantos continúan durante todo el tratamiento e incluso después de haberlo terminado. Algunos efectos secundarios ocurren dentro de los primeros días o semanas de tomar un medicamento, sin embargo otros son determinados meses o años después de terapia.

## **Prevalencia**

La prevalencia de una enfermedad, es el número total de los individuos que presentan un atributo o enfermedad en un momento o durante un periodo dividido por la población en ese punto en el tiempo o en la mitad del periodo. Cuantifica la proporción de personas en una población que tienen una enfermedad (o cualquier otro suceso) en un determinado momento y proporciona un estimado de la proporción de sujetos de esa población que tenga la enfermedad en ese momento.

Es un parámetro útil porque permite describir un fenómeno de salud, identificar la frecuencia poblacional del mismo y generar hipótesis explicatorias al respecto. La utilizan normalmente los epidemiólogos, las personas encargadas de la política sanitaria, las agencias de seguros y en diferentes ámbitos de la salud pública.

## **El riñón**

Los riñones humanos son los órganos encargados de convertir aproximadamente 1.7 litros de sangre en orina, por cuanto son los encargados de excretar los productos de desecho del metabolismo, regulan la concentración corporal de agua y sal, mantienen el equilibrio ácido del plasma, además de que actúan como órganos endocrinos ya que son los encargados de secretar hormonas dentro de las cuales están: la eritropoyetina, renina y prostaglandinas. Los mecanismos fisiológicos que los riñones han adquirido para cumplir su gran número de funciones requieren un alto grado de especificidad estructural. (Kumar, Abbas y Fausto. 2008, pp. 960-964)

Desde el punto de vista de las enfermedades renales, el riñón puede dividirse en 4 componentes:

**Vasos sanguíneos:** el riñón es muy vascularizado, al ser la corteza su parte más vascularizada ya que recibe el 90% de la sangre que le llega, además el riñón recibe alrededor del 25 % del gasto cardíaco.

**Glomérulos:** Las características principales de la filtración glomerular son debidas a la gran permeabilidad al agua y solutos de pequeño tamaño debido a la naturaleza altamente fenestrada del endotelio y a la impermeabilidad a proteínas de mayor tamaño.

**Túbulos:** la estructura de las células epiteliales de los túbulos renales varían según las distintas partes de la nefrona y guarda relación con su función.

**Intersticio:** cualquier aumento del intersticio cortical suele ser anormal, como sucede cuando hay edema o infiltración de las células de inflamación aguda. (Kumar, 2008, pp. 960-964)

La Figura 2 muestra una imagen de una glomerulonefritis proliferativa difusa, la cual es una forma histológica de glomerulonefritis y es común a varios tipos de enfermedad, incluso enfermedades autoinmunes como el lupus o procesos infecciosos.

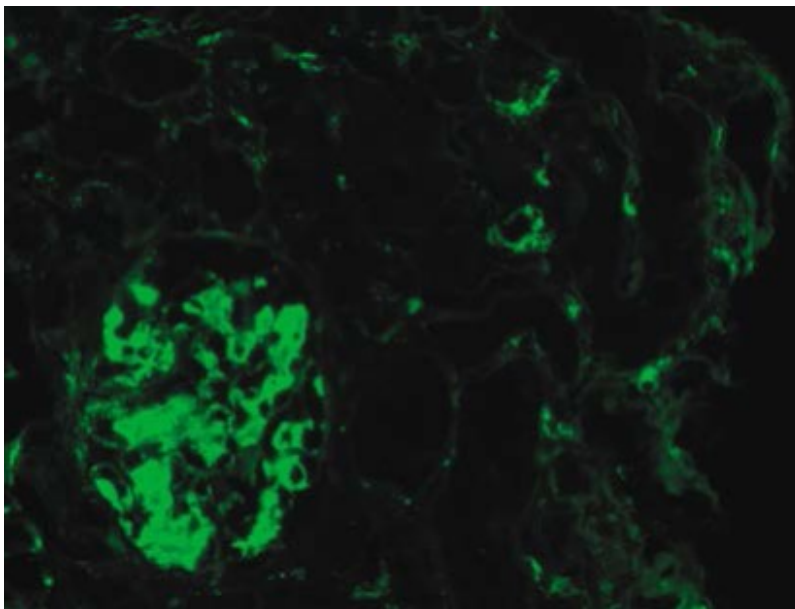


Figura 2. Glomerulonefritis proliferativa difusa IV-G (inmunofluorescencia)

Nota: Pinto 2013

Las enfermedades renales son causantes de gran morbilidad, además son tan complejas como su estructura, sin embargo, su estudio puede simplificarse si se dividen en los 4 componentes morfológicos citados anteriormente, ya que algunas estructuras parecen tener mayor vulnerabilidad a determinadas formas de daño renal, puesto que por ejemplo, la mayoría de las enfermedades glomerulares están mediadas inmunológicamente, en tanto que los trastornos tanto tubulares como intersticiales normalmente son causados por agentes tóxicos o infecciosos. No obstante, algunos agentes afectan a más de una estructura renal, por lo cual, la interdependencia anatómica y funcional de las estructuras renales, implica que la lesión de una de ellas normalmente conlleva a la afectación secundaria de las otras. (Kumar, et al. 2008, pp. 960-964)

Algunas de las enfermedades sistémicas de carácter inmunitario, metabólico o hereditario, están asociadas a lesiones glomerulares, donde la afectación glomerular es la principal manifestación clínica, dentro de las que se encuentra la nefritis lúpica, cuyas manifestaciones clínicas pueden incluir hematuria ya sea micro o macroscópica recurrente, nefritis aguda, síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica e hipertensión. (Kumar et al. 2008, pp. 960-964)

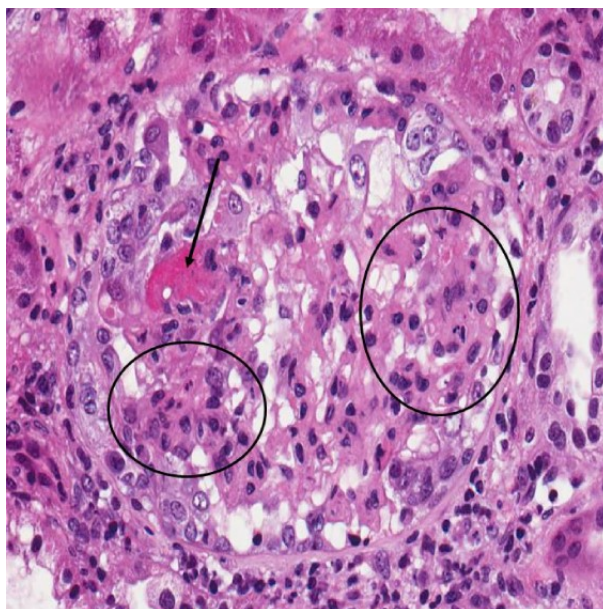


Figura 3. Fragmentación nuclear (cariorrexis) en algunas luces capilares (círculos) y necrosis fibrinoide focal (flecha)

Nota: Rivera 2017

### **Nefropatía lúpica**

El compromiso renal es una de las manifestaciones más graves del LES puesto que tiene una prevalencia del 50% aproximadamente. Además de no ser tratada puede causar insuficiencia renal terminal en un lapso de 5 a 10 años, y se presenta en la mayoría de los casos en pacientes con lupus activo. Su presentación más habitual es con signos de nefritis: proteinuria hematuria microscópica, cilindruria e hipertensión arterial. Como síndrome nefrótico se presenta hasta en el 30 o 40 % y como nefritis rápidamente progresiva en cerca de 10 % de los pacientes. (MINSAL, 2013, p.30)

Los factores de riesgo para desarrollar nefritis lúpica son: serositis, anemia severa, trombocitopenia, presencia de anticuerpos anti- DNA y los factores de riesgo de insuficiencia renal: magnitud de la proteinuria, anemia severa, trombocitopenia, anti DNA y creatinina basal.

Existen diferentes subtipos histopatológicos en la nefritis lúpica y su tratamiento puede variar según ellos, también puede haber sobreposición de subtipos y puede evolucionar de un subtipo a otro de manera espontánea o por efecto de la terapia.

La tabla 6, describe la nomenclatura de la nefritis lúpica, según su clase.

Tabla 6. Clasificación actual de la nefritis lúpica

Clase I: Nefritis mesangial mínima
Clase II: Nefritis mesangial proliferativa
Clase III: Nefritis focal
Clase IV: Nefritis difusa segmentaria o global
Clase V: Nefritis membranosa
Clase VI: Esclerosis avanzada

Nota: MINSAL, 2013

En la clase I o mesangial, la arquitectura histológica es normal con depósitos mesangiales.

En la clase II o proliferativa, existe hiper celularidad mesangial con expansión de la matriz mesangial.

En la clase III o focal, hay proliferación endocapilar, extracapilar focales con depósitos inmunitarios subendoteliales focales y expansión mesangial mínima.

En la clase IV o difusa: hay proliferación endocapilar, extracapilar difusa con depósitos inmunitarios subendoteliales difusos y alteraciones mesangiales.

En la clase V o membranosa: se da un engrosamiento de la membrana basal, con depósitos inmunitarios subendoteliales difusos en el caso de lesiones de clase III O IV y a veces llamadas nefritis membranosa y proliferativa mixta.

En la clase VI o esclerótica: hay esclerosis global prácticamente en todos los capilares glomerulares. (Longo, 2012, p. 2341)

La nefritis lúpica es consecuencia del depósito de complejos inmunitarios circulantes, que activan la cascada de complemento lo cual provoca una lesión mediada por el complemento, infiltración leucocítica activación de factores procoagulantes y liberación de diversas citocinas. En la lesión renal también interviene la formación in situ de complejos inmunitarios una vez que se adhieren los antígenos nucleares al glomérulo. En algunos pacientes la presencia de anticuerpos antifosfolípidos desencadena una microangiopatía trombótica. Las manifestaciones clínicas, la evolución de la enfermedad y el tratamiento de la NL, son directamente proporcionales al cuadro histopatológico renal. (Longo, 2012, pp. 2341-2342)

En la biopsia renal se identifican graves alteraciones del riñón, inclusive aunque no hayan anomalías importantes en los análisis de orina. Las manifestaciones extrarenales del LES son importantes para corroborar el diagnóstico de LES generalizado, ya que si bien las anomalías serológicas son frecuentes en la NL, no tienen suficiente peso diagnóstico. Los anticuerpos contra ADN bicatenario que fijan complemento indican la presencia de nefropatía. En paciente con NL,

aguda es frecuente observar hipocomplementemia (70 al 90%) y muchas veces el descenso del complemento anuncia una exacerbación. Aunque los biomarcadores urinarios de la NL se encuentran en la fase de identificación para reconocer exacerbaciones renales, la biopsia de riñón es el único método fiable para reconocer las variantes morfológicas de la NL. (Longo, 2012, pp. 2341- 2342)

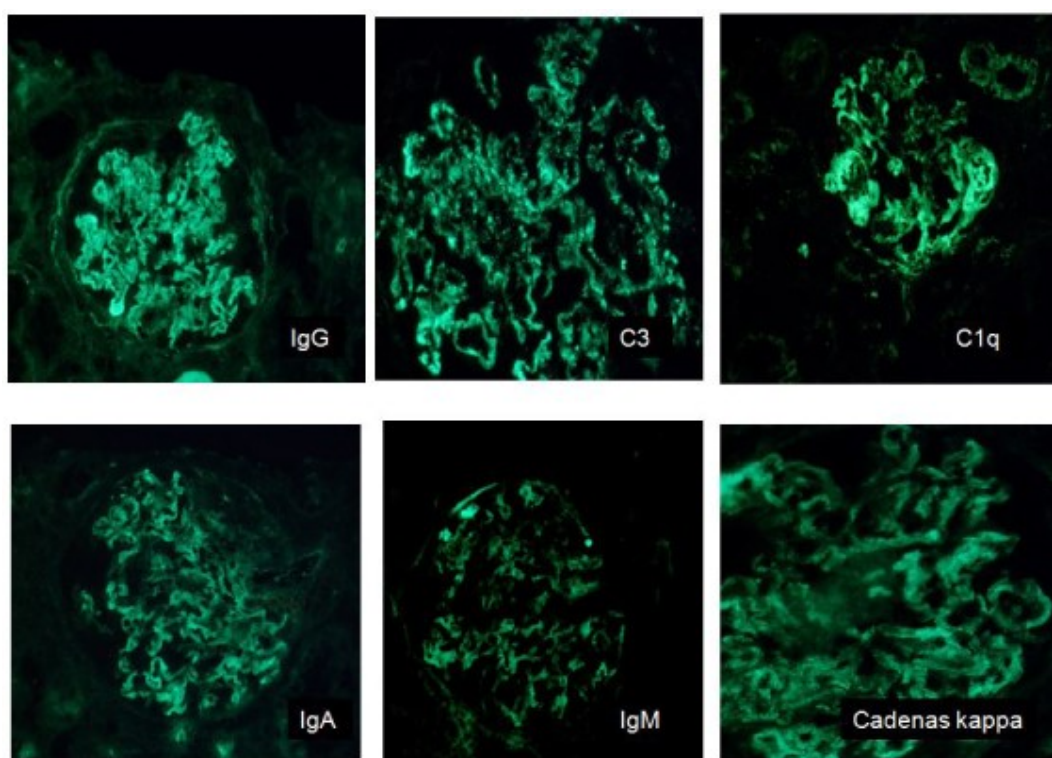


Figura 4. Inmunofluorescencia directa de nefropatía lúpica con depósitos mesangiales y subendoteliales de todas las inmunoglobulinas, C3 y C1q.

Nota: Rivera 2017

En todo paciente con LES es de carácter obligatorio la biopsia renal, ya que aporta información imprescindible para identificar la clase según la clasificación, ayudar a establecer un pronóstico y planificar el tratamiento. Además una biopsia renal en el LES permite confirmar la

etiología lúpica del compromiso renal, identificar un compromiso más grave, detectar el daño glomerular y tubular y detectar lesiones microtrombóticas asociadas a antifosfolípidos, diferenciar entre lesiones inflamatorias activas y lesiones crónicas o daño ya establecido. (Ruiz-Irastorza et al. 2012, p. 4)

En la tabla 7 se exponen los criterios que son utilizados para indicar una biopsia renal, en aquellos pacientes en los que se sospeche nefropatía lúpica.

Tabla 7. Indicaciones de biopsia renal

Proteinuria confirmada mayor o igual a 0.5g en orina en 24 h o cociente proteína/creatinina en muestra matutina mayor o igual a 0.5 o cociente mayor o igual a 0.5 calculado en orina de 24 horas o sedimento activo (microhematuria, leucocituria, cilindruria)
Deterioro inexplicado de la función renal

Nota: Ruiz –Irastorza, 2012

En la tabla 8, se muestran las principales manifestaciones clínicas y analíticas en pacientes con nefropatía lúpica así como el porcentaje de prevalencia.

Tabla 8. Manifestaciones clínicas y analíticas en pacientes con nefropatía lúpica.

Manifestación	Prevalencia %
Proteinuria	100
Síndrome nefrótico	45-65
Hematuria	
Microhematuria	80
Cilindros hemáticos	10
Macrohematuria	1-2
Cilindros celulares	30
Deterioro función renal	40-80
Glomerulonefritis rápidamente progresiva	10-20
Fracaso renal agudo	1-2
Hipertensión arterial	15-50
Hiperpotasemia	15
Alteraciones tubulares	60-80

Nota: Rivera, 2017.

Para lograr una detección precoz de nefritis lúpica se deben hacer análisis de orina, medir proteinuria y realizar estudios de función renal en forma regular. La presencia de nefritis lúpica aumenta la mortalidad y la morbilidad de los pacientes esto debido entre otros motivos por riesgo de enfermedad renal crónica, ya que alrededor del 20% de los pacientes con nefritis lúpica, alcanzará la etapa final de la enfermedad la cual obligará a diálisis o trasplante. El LES generalizado, tiende a permanecer latente una vez que existe insuficiencia renal, quizá por el efecto inmunosupresor de la uremia. El trasplante renal en la insuficiencia renal por lupus, generalmente se lleva a cabo después de unos 6 meses de enfermedad inactiva y se obtiene un índice de supervivencia similar a los pacientes trasplantados por otras causas. (Longo, et al. 2012, p. 2342)

En cuanto a términos de respuestas de la nefropatía lúpica, éstas se clasifican en respuestas parciales y completas, basadas en la evolución de la creatinina, la proteinuria y el sedimento urinario, respecto a los valores basales.

**Respuesta parcial:** en los pacientes cuya proteinuria basal es mayor o igual a 3.5 gramos en 24 horas, sería un descenso en la proteinuria menor a 3.5 gramos en 24 horas. Para los pacientes con una proteinuria basal menor a 3.5 gramos en 24 horas, equivaldría a una reducción mayor al 50% en comparación con la inicial. Para ambas situaciones se requiere una estabilización alrededor del 25% o una mejoría del filtrado glomerular respecto a los valores iniciales. (Ruiz- Irastorza, et al. 2012, p. 6)

**Respuesta completa:** un filtrado glomerular mayor o igual a 60 mililitros por minuto por 1.3 metros cuadrados, una proteinuria menor o igual a 0.5 gramos en 24 horas, sedimento inactivo y albúmina sérica mayor a 3 gramos por día. (Ruiz Irastorza, et al. 2012, p.6)

Dentro de las opciones terapéuticas existentes para el tratamiento de la nefritis lúpica están:

### **Tratamientos**

**Corticoides:** dada la morbilidad asociada, se recomienda el uso de corticoides orales en las dosis y el tiempo menor posible. Para el caso de las formas graves se recomienda el uso de Metilprednisolona al inicio del tratamiento y como terapia adyuvante en la fase de inducción. Independientemente de la dosis de inicio el descenso de la prednisona debe ser rápido hasta alcanzar una dosis de mantenimiento no superior a los 5 mg/ día valorando la suspensión según la actividad de la enfermedad. La prednisona oral es el tratamiento habitual en la nefritis lúpica, sin embargo, se sabe que el tratamiento combinado con inmunosupresores es más eficaz que la

monoterapia con corticoides. Desde el punto de vista farmacológico la relación de los efectos beneficiosos y adversos con la dosis de prednisona no es lineal, ya que diferentes dosis activan diferentes vías con diferencias en la potencia y velocidad de la acción antiinflamatoria así como en los efectos indeseables. (Ruiz Irastorza, et al. 2012, p. 7)

Algunos estudios han mostrado que efectos adversos como osteoporosis, osteonecrosis, diabetes, infecciones graves, cataratas, diabetes o enfermedad cardiovascular no aparecen o lo hacen de forma infrecuente con dosis menores o iguales a 7.5 mg/día, en tanto que se multiplican de forma exponencial a partir de dosis superiores a 10mg/día.

Estudios observacionales han puesto de manifiesto que en pacientes con LES la prednisona es causa importante de daño orgánico irreversible viéndose incrementado el riesgo asociado de fracturas osteoporóticas, necrosis avascular, cataratas, enfermedad coronaria y eventos cerebrovasculares. Por el contrario los pulsos con metilprednisona no se han relacionado con ninguna de estas complicaciones. (Ruiz –Irastorza et al. 2012, p.7)

No existen datos que sustenten de manera indiscutible el tratamiento de inducción de la nefropatía lúpica con dosis elevadas de prednisona, así mismo la asociación de metilprednisona aumenta la potencia del tratamiento sin incrementar los efectos adversos. Por otra parte se dispone de evidencia que indica que los corticoides producen efectos adversos graves, ya que tienen una importante asociación con el desarrollo de daño irreversible y de enfermedad cardiovascular en pacientes con lupus. Los efectos adversos de la prednisona son dosis dependientes y a largo plazo se relacionan con dosis superiores a 5 mg/día. Desde el punto de vista farmacológico, la relación de los efectos tanto beneficiosos como adversos, con la dosis de prednisona no es en absoluto lineal. Diferentes dosis activan diferentes vías, con importantes diferencias en la potencia y velocidad de la acción antiinflamatoria, así como de los efectos indeseables, la mayoría de los cuales tiene que ver con mecanismos genómicos. A partir de 30 mg/día los efectos genómicos son máximos, con un incremento de la participación de los efectos no genómicos (mayor rapidez y potencia) a partir de dosis por encima de 100 mg/día. (Ruiz-Irastorza, et al. 2012, p.7)

No existen datos que sustenten de manera indiscutible el tratamiento de inducción de la nefropatía lúpica con dosis elevadas de prednisona, sin embargo resultados indirectos sugieren que dosis inferiores pueden ser igual de eficaces.

**Hidroxicloroquina:** se recomienda que pacientes con lupus reciban Hidroxicloroquina a largo plazo si no existen contraindicaciones, la presencia de nefropatía lúpica, remisión mantenida o embarazo no deben condicionar la retirada del medicamento. Dentro de las recomendaciones que se dan con la ingesta de este medicamento son las monitorizaciones oftalmológicas.

Una reciente revisión ha puesto de manifiesto que el uso de este fármaco aumenta la supervivencia en pacientes con lupus, dándose una reducción de la mortalidad a largo plazo superior al 50 %. Un estudio ha mostrado que dentro de los efectos destacables con este tratamiento son la protección frente al daño orgánico y las trombosis y la prevención de brotes de actividad lúpica. (Ruiz-Irastorza, et al. 2012, p.8)

Para el caso específico de la nefropatía lúpica, estudios retrospectivos han demostrado la utilidad del fármaco como tratamiento adyuvante puesto que aquellos pacientes con nefropatía lúpica en quienes se asoció la hidroxicloroquina con el tratamiento sufrieron un menor desarrollo de daño renal.

Un análisis retrospectivo de pacientes con nefropatía lúpica ha mostrado que el tratamiento previo con hidroxicloroquina se asocia con un descenso de la progresión a insuficiencia renal en estadio 5, trombosis, enfermedad cardiovascular, infecciones y muerte. (Ruiz-Irastorza, et al. 2012, p. 8)

**Antiproteinúricos:** el incremento mantenido en la eliminación de proteínas en orina es considerado un factor de riesgo para la progresión de la enfermedad renal.

Pueden considerarse extrapolables los efectos beneficiosos del bloqueo del sistema renina – angiotensina – aldosterona (SRAA) en enfermedades glomerulares crónicas y en glomerulonefritis diabética. Entre estos se incluyen los inhibidores de la enzima convertora de angiotensina II (IECA) o los bloqueantes de los receptores de la angiotensina (ARA). La acción antiproteinúrica de estos fármacos es independiente del descenso de la presión arterial. Estudios recientes han concluido que el tratamiento de pacientes lúpicos con IECA retrasa el desarrollo de nefritis evaluada mediante biopsia renal. (Ruiz-Irastorza, et al. 2012, p.8)

En pacientes con nefritis lúpica, más del 40% de las muertes tanto a corto como a largo plazo se deben a causas cardiovasculares, por lo tanto el riesgo de presentar arteriosclerosis y cardiopatía isquémica va a influir en la cantidad como en la calidad de vida, por lo cual resulta imprescindible hacer una evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes lúpicos con el fin de modificar la dieta, eliminar hábitos nocivos o iniciar con tratamiento farmacológico. (Ruiz Irastorza, et al. 2012, p.8)

Optimizar el control de la presión arterial enlentece o frena la progresión de la enfermedad renal crónica, además disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares. El daño túbulo-intersticial crónico está presente en pacientes con enfermedad renal crónica. El control de la proteinuria con losartán, diuréticos y dieta sin sal, se asocia con una menor excreción de marcadores de daño tubular y con mejoría del filtrado glomerular y de la proteinuria. Los fármacos del grupo bloqueantes de SRAA serían por tanto la primera opción por sus efectos antiproteinúricos, renoprotectores y antihipertensivos. Sin embargo algunos pacientes podrán requerir combinaciones de varios fármacos entre los que se encuentran diuréticos y calcioantagonistas. (Ruiz-Irastorza, et al. 2012, p.8)

Las cifras de presión arterial que se deberían alcanzar en pacientes con nefritis lúpica podrían ser similares a las que actualmente están recomendadas para otros grupos de alto riesgo cardiovascular, como pacientes con nefropatía diabética y es deseable no sobrepasar los 130/80 mmHg, optimizar el control de la presión arterial enlentece o frena la progresión de la enfermedad renal crónica y disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares. (Ruiz-Irastorza, et al. 2012, p.8)

### **Tratamiento inmunosupresor de inducción y de mantenimiento**

El tratamiento de las clases histológicas más graves de nefritis lúpica (clases III y IV) se divide en dos fases. La primera o de inducción de la respuesta tiene como objetivo la remisión precoz del brote renal y evitar la evolución a la cronicidad; esto se consigue con un tratamiento inmunosupresor intensivo, cuya duración puede variar, pero en general será de 3 a 6 meses e incluso más, si el paciente presenta aún signos de actividad de la enfermedad en el riñón. La segunda etapa o de mantenimiento de la respuesta tiene como objetivo evitar el desarrollo de brotes renales durante la evolución y mantener la mejoría conseguida en la fase de inducción. En general se lleva a cabo con un nivel de inmunosupresión menos intenso y su duración y por ende la de la nefritis lúpica no está definida pero se mantiene al menos hasta dos años después de establecida la remisión. Es importante además que todo esto se consiga con los mínimos efectos secundarios. (Ruiz-Irastorza, et al. 2012, p.12)

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 presentes en la biopsia renal y de la evolución hacia una respuesta completa o parcial.

### **Tratamiento según la clase histológica de la biopsia renal**

CLASE I : ya que el diagnóstico de nefritis lúpica clase I es solamente histológico, y no está acompañado de alteraciones clínicas ni analíticas puesto que los pacientes están asintomáticos, no debería de administrarse tratamiento inmunosupresor, por lo tanto, para estos pacientes el tratamiento debería ser guiado por sus manifestaciones extrarenales. (Ruiz-Irastorza, et al. 2012, p. 13)

CLASE II: de igual manera que sucede con la clase I, el tratamiento estaría guiado por las manifestaciones extrarenales. Sin embargo en presencia de una proteinuria entre 1 y 2 gramos por día se sugiere tratamiento esteroideo acompañado o no de inmunosupresores como ahorradores de corticoides durante 6 a 12 meses. (Ruiz-Irastorza, et al. 2012, p. 13)

CLASES III Y IV: al ser estas clases las más graves, por ello se requerirá de un tratamiento intensivo basado en la asociación de corticoides e inmunosupresores. (Micofenolato, Ciclofosfamida o Azatioprina). Se debe iniciar con una dosis de prednisona de hasta 1mg/kg/día con una dosis máxima de 60mg/día. (Ruiz-Irastorza, et al. 2012, p. 13)

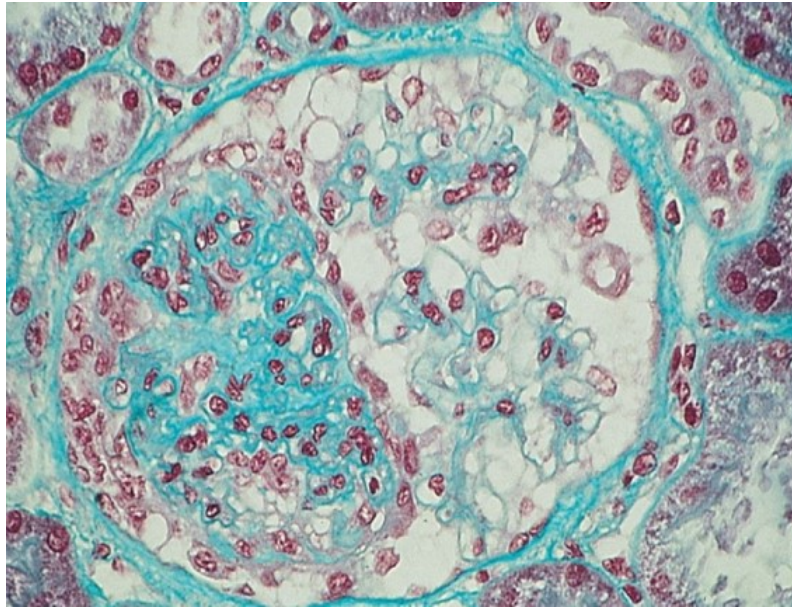


Figura 5. Nefropatía lúpica clase III. Afectación segmentaria de menos de 50% del glomérulo (zona izquierda de la imagen).

Nota: Rivera 2017

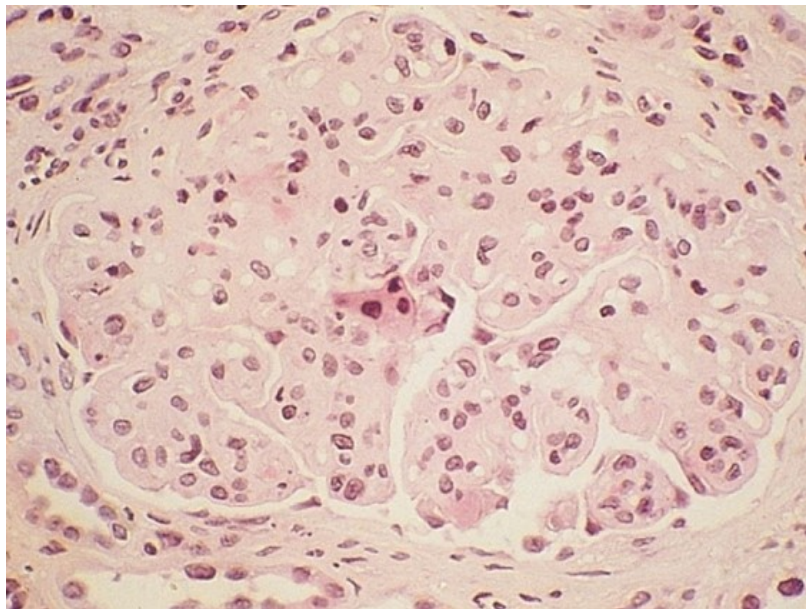


Figura 6. Nefropatía lúpica clase IV. Afectación global de todo el glomérulo (mayor a 50%) con aspecto lobulado a expensas de proliferación mesangial y endocapilar.

Nota: Rivera 2017

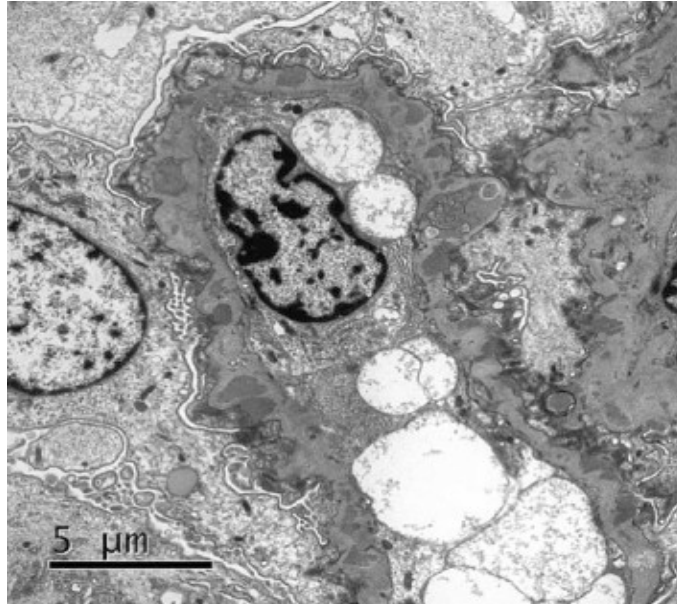


Figura 7. Nefritis lúpica proliferativa: depósitos subendoteliales

Nota: Pinto 2014

Clase V: en estos pacientes se aconseja un tratamiento inicial con prednisona hasta 1mg/kg/día con dosis máxima de 60mg/día, acompañado de una de las siguientes opciones: Ciclofosfamida, Anticalcineurínicos (Ciclosporina), Micofenolato o Azatioprina. (Ruiz-Irastorza, 2012, p. 16)

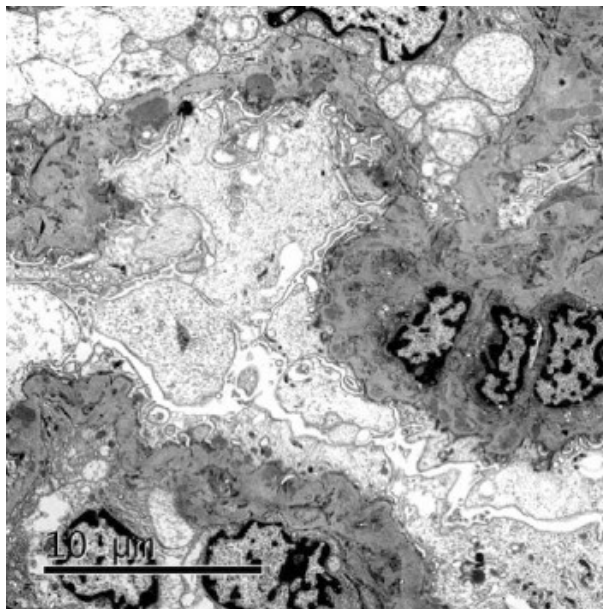


Figura 8. Nefritis lúpica V. Depósitos inmunes mesangiales, intramembranosos y subepiteliales y expansión del mesangio. (microscopía electrónica)

Nota: Pinto 2014

La nefropatía lúpica clase VI representa la fase final del daño renal producido por la enfermedad inmunológica. La clasificación histológica vigente de la nefropatía lúpica incluye la clase VI para los casos que se encuentran en la fase evolutiva final de la enfermedad y que desde el punto de vista funcional renal, se corresponde con el estadio 5 de la escala K/DOQUI para la clasificación de la enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) por el nivel del filtrado glomerular que en estos casos es inferior a 15 ml/min. En el estadio 5 de ERCA el riñón a pesar de la puesta en marcha de eficaces mecanismos de adaptación y compensación, no puede cumplir en forma adecuada sus objetivos funcionales, lo cual origina el síndrome clínico conocido como uremia, en donde prácticamente todos los órganos y sistemas están afectados y se alcanza de forma precoz una situación incompatible con la vida, de no iniciarse procedimientos de tratamiento renal sustitutivo (TRS), diálisis o trasplante renal. Esta fase de la enfermedad adquiere un gran protagonismo en los enfermos de LES y nefritis lúpica además es un factor determinante de su pronóstico. (Ruiz-Irastorza, et al. 2012, p.16)

La histopatología de la nefropatía lúpica clase VI es una forma de esclerosis renal que resulta de la evolución de los distintos tipos de nefropatía lúpica, indistinguible de las otras etiologías. Al menos el 90% de los glomérulos están esclerosados y existe fibrosis intersticial con distorsión de las estructuras tubulares y vasculares. Las técnicas de inmunofluorescencia pueden mostrar depósitos residuales de complemento e inmunoglobulinas pero los signos histológicos de actividad inmunológica no existen o son mínimos; en esta circunstancia la progresión de la nefropatía es independiente de la agresión inmunológica avanzando de forma inexorable hasta el estadio terminal. (Ruiz-Irastorza et al. 2012, p. 17)

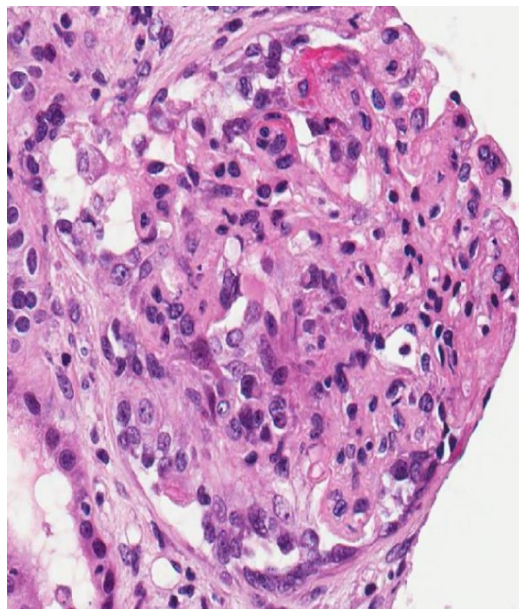


Figura 9. Hiper celularidad endocapilar con oclusión de las luces capilares que afecta a todo el glomérulo.

Nota: Rivera 2017

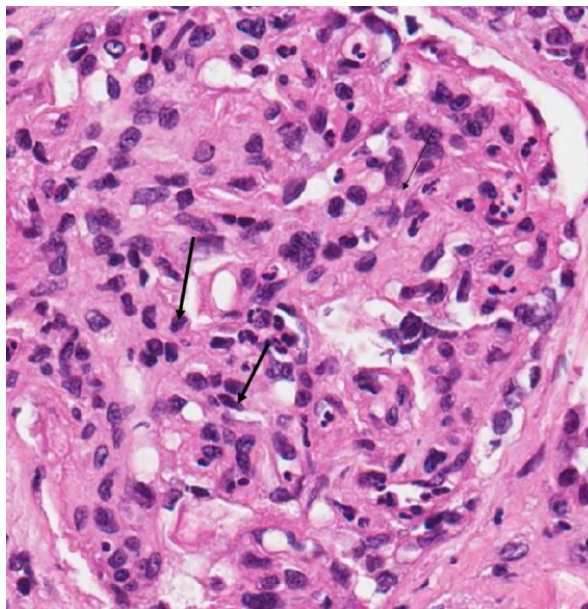


Figura 10. Neutrófilos en la luz de algunos capilares glomerulares.

Nota: Rivera 2017

A pesar de que no existe una guía definitiva y absoluta para el manejo de la Nefropatía Lúpica, el objetivo principal de la terapéutica es que ningún paciente desarrolle una insuficiencia renal crónica terminal, por lo cual, debe analizarse las diversas opciones farmacológicas existentes.

La mejoría notable en el pronóstico de la nefropatía lúpica, alcanzada en los últimos años generará un incremento progresivo de pacientes con nefropatía lúpica de larga evolución, lo cual implica complicaciones como resultado de los largos años de problemas relacionados con el fallo renal, crónico o con un tratamiento inmunodepresor prolongado.

### **Fármacos utilizados en el manejo de pacientes con nefropatía lúpica**

En el lupus, el sistema inmunológico ataca diferentes partes del organismo dentro de los cuales los riñones no son la excepción, se considera que la mitad de los pacientes que tienen lupus,

llegan a desarrollar problemas renales y de éstos uno de cada 10 pacientes podría desarrollar insuficiencia renal.

El tratamiento de los pacientes con NL debe contemplar algunas medidas generales que contribuyen a mejorar la calidad de vida y cantidad de vida de estos pacientes, la terapia utilizada para tratar la nefritis lúpica está dirigida a proteger sobre todo la función renal pero también a evitar los efectos secundarios variados e indeseados que presentan los diversos fármacos empleados.

### **Glucocorticoides**

Los glucocorticoides o corticosteroides, son fármacos potentes derivados de la hormona cortisol, la cual es producida por la glándula suprarrenal. Los corticoides se utilizan frecuentemente, como parte del tratamiento de enfermedades de origen inflamatorio, alérgico o incluso inmunológico además pueden ser utilizados en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer.

Estudios han demostrado que los corticosteroides son los medicamentos que más rápido actúan para controlar el LES, la dosis que se utiliza va a depender de la severidad del lupus. En pacientes con enfermedad leve se utilizan dosificaciones bajas mientras que en pacientes con enfermedad severa se utilizan dosificaciones altas. En aquellos pacientes en los que la enfermedad representa un peligro inminente a la vida, los corticosteroides pueden administrarse por vía intravenosa. (Rivera, Romera, González López y Vosmediano 2017, p.3)

Aunque los corticosteroides son medicamentos que han sido catalogados como eficaces para tratar diversas enfermedades, éstos presentan un marcado defecto, ya que poseen serios efectos secundarios dentro de los que están el aumento de peso, acné, cara de luna llena o joroba, infecciones, osteoporosis, debilidad muscular, retardación en la cicatrización, glaucoma, cataratas, aumento del peso, diabetes, hipertensión arterial, aumento en los lípidos, y aterosclerosis. La

toxicidad de estos medicamentos va a ser más común en los pacientes que utilizan dosis moderada a alta, y por tiempo prolongado. (Rivera et al. 2017, p. 3)

Como parte del tratamiento básico de la nefropatía lúpica, están justamente los glucocorticoides, dentro de los cuales la Prednisolona es de primera elección, sin embargo el riesgo de infección es directamente proporcional a la dosis, al mismo tiempo que ésta dosis se correlaciona con las dislipidemias y la osteoporosis, por lo cual se debe procurar mantener las dosis mínimas posibles con el fin de prevenir que se desarrollen lesiones ateroscleróticas en el paciente lúpico. (Rivera et al. 2017, p.4)

### **Inmunodepresores**

Los inmunosupresores o inmunodepresores son medicamentos utilizados para controlar la inflamación ante la presencia de un sistema inmunológico hiperactivo, sobretodo, cuando los esteroides no han podido controlar los síntomas del lupus, o cuando la persona no puede tolerar dosis altas de esteroides. Sin embargo, estos medicamentos pueden causar efectos secundarios muy serios.

Los medicamentos inmunosupresores reducen la capacidad del cuerpo para combatir las infecciones y aumentan las posibilidades de presentar infecciones virales como el herpes zoster. Incluso ante la presencia de una cortada o herida insignificante, es fundamental que se preste atención en caso de que aparezca cualquier signo de infección, como enrojecimiento, hinchazón, sensibilidad o dolor. Estos medicamentos pueden también incrementar el riesgo de padecer ciertos tipos de cáncer.

Se utilizan inmunodepresores para el tratamiento de la nefritis lúpica en caso de que haya respuesta escasa o cuando sean requeridas dosis elevadas y mantenidas de corticoides, en estos casos, adicionar inmunodepresores frena la actividad de la nefropatía a la vez que se consigue disminuir la dosis de glucocorticoides.

Dentro de los fármacos catalogados como inmunosupresores están:

### **Ciclofosfamida**

La ciclofosfamida es un fármaco antineoplásico que también tiene propiedades inmunosupresoras. Pertenece a la familia de los fármacos alquilantes entre los que se encuentran el Busulfán, Clorambucilo y Melfalán. La ciclofosfamida es activa en la enfermedad de Hodgkin, el linfoma no de Hodgkin, la leucemia linfocítica aguda, el carcinoma de mama, el cáncer de ovario, los cánceres pulmonares, la micosis fungoide, el mieloma múltiple, el neuroblastoma y el retinoblastoma. También se ha utilizado para tratar enfermedades inmunológicas como el síndrome nefrótico, la granulomatosis de Wegener, la artritis reumatoide, la enfermedad injerto contra huésped y el rechazo después de los trasplantes de órganos.

Es un profármaco que necesita ser activado por el sistema de enzimas microsomales hepáticas para ser citotóxico. Estas enzimas hepáticas convierten la ciclofosfamida en primer lugar a aldofosfamida y 4-hidroxiciclofosfamida, y luego a acroleína y fosforamida, dos potentes sustancias alquilantes del ADN. Al reaccionar con el ADN, los agentes alquilantes forman unos puentes que impiden la duplicación del mismo y provocan la muerte de la célula. Después de una dosis oral de hasta 100 mg, la ciclofosfamida se absorbe por el tracto digestivo. Las dosis de 300 mg o más, muestran una biodisponibilidad del 75%. Los metabolitos activos de la ciclofosfamida se distribuyen por todos los tejidos, se detecta en la leche materna y alcanza unas concentraciones en el líquido amniótico que son un 25% las observadas en el plasma. (Fernández, Pinto, Willish y Galdo. 2005, p. 1910)

La forma de presentación de la Ciclofosfamida es oral e intravenosa, siendo la vida media sérica de las dos rutas de administración de seis horas aproximadamente, el metabolismo y la formación de los productos activos de la Ciclofosfamida se realiza en el hígado por medio de isoenzimas del citocromo P450. Este metabolismo puede ser afectado por fármacos que incrementen o disminuyan la actividad microsomal hepática (barbitúricos, alopurinol, cloroquina). Los metabolitos alquilantes circulan unidos a las proteínas plasmáticas. En los riñones se produce un proceso de reabsorción activa, eliminándose sólo de un 15 a un 20 % de la dosis total, siendo el metabolismo hepático la principal ruta de eliminación del fármaco, mientras que la eliminación de los metabolitos de la Ciclofosfamida se realiza fundamentalmente por la orina alrededor de un 80%. En pacientes con trastornos de la función hepática podría existir una disminución de la actividad de la Ciclofosfamida por disminución en la formación de metabolitos activos, mientras que en pacientes con trastornos de la función renal, podría producirse un incremento en los niveles de éstos metabolitos. (Fernández et al. 2005, p.1910)

La Ciclofosfamida constituye el inmunodepresor más utilizado, el cual tiene una acción más rápida y eficaz en comparación con otros fármacos inmunodepresores como la Azatioprina, aunque presenta una mayor toxicidad.

En la nefritis lúpica proliferativa difusa es el tratamiento de elección, en esta patología se administra generalmente en bolos intravenosos mensuales durante 6 meses, continuando con bolos trimestrales durante un período de un año a partir de la fecha en la que se considera que la afectación renal ha entrado en remisión.

Este fármaco, es altamente teratógeno por lo que se desaconseja el embarazo y la lactancia materna durante su administración. La deshidratación, los procesos infecciosos y la inyección intramuscular son contraindicaciones absolutas para su uso. Debe utilizarse con precaución en pacientes con afectación hepática o en aquellos en tratamiento con fármacos que incrementan o disminuyen su metabolismo, esto debido a su metabolismo hepático. Los pacientes mayores de 50

años tienen un riesgo mayor de cardiotoxicidad y deben ser monitorizados estrechamente. (Fernández et al. 2005, p.1911)

La náusea y el vómito, son comunes, sobretodo con la administración intravenosa, lo cual puede ser evitado usando antieméticos; la alopecia reversible de forma completa aparece hasta en un 50% de los casos. La leucopenia es un efecto secundario característico del tratamiento, la cual se corrige ajustando la dosis, la toxicidad más intensa es la vesical que debe vigilarse y controlarse estrechamente, sin embargo se asocia fundamentalmente con el tratamiento oral. (Fernández et al. 2005, p.1911)

El tratamiento prolongado con Ciclofosfamida origina supresión gonadal manifestándose como fallo ovárico, y oligo/azoospermia, la recuperación de la espermatogénesis o la función ovárica es impredecible, siendo la dosis acumulada y la edad del paciente los factores principales que determinan el fallo gonadal. (Fernández et al. 2005, p.1911)

La tabla 9 muestra los efectos secundarios que se presentan con mayor frecuencia en la Ciclofosfamida.

Tabla 9. Efectos Secundarios de la Ciclofosfamida oral.

Efectos secundarios
Alopecia
Cáncer de vejiga
Mielosupresión
Intolerancia gastrointestinal
Tumores hematológicos
Cistitis hemorrágica
Infecciones
Mielodisplasia
Fallo gonadal prematuro

Nota: Ramírez 2008

### **Ácido Micofenólico**

El Micofenolato Mofetilo o Acido Micofenólico, es un profármaco del Ácido Micofenólico, siendo éste el componente activo del fármaco. Este inmunosupresor fue aislado de un cultivo de la penicilina en 1898, sin embargo, su estudio como fármaco inmunosupresor no se realizó hasta 1970. El Micofenolato es efectivo en la prevención del rechazo de aloinjertos renales, hepáticos y cardíacos. Ha sido en épocas recientes cuando se ha comenzado a valorar su eficacia en algunas enfermedades autoinmunes, dentro de las cuales el Lupus figura y más específicamente en la nefritis lúpica. (Fernández, et al. 2005, p. 1912)

Esta molécula inhibe en forma no competitiva la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa que cataliza un paso limitante en la síntesis de Guanina, produciendo una depleción de Guanosina monofosfato y una consecuente reducción de sustratos necesarios para la síntesis de ADN. Los linfocitos son dependientes de la síntesis de novo de nucleótidos de purina, de manera que el Micofenolato inhibe la proliferación de linfocitos T y B al inhibir esta síntesis. Por otra parte, este fármaco reduce la producción de anticuerpos e inhibe la transferencia de fructosa y manosa a las glicoproteínas bloqueando la expresión de moléculas de adhesión y se ha visto que reduce la proliferación de células mesangiales renales en animales de experimentación. (Savio et al. 2012, p. 219)

La forma de presentación del Micofenolato es oral e intravenosa, tras su administración por cualquiera de estas vías sufre un proceso rápido de hidrólisis transformándose en Ácido Micofenólico. La vida media del fármaco es de 17 horas, siendo conjugado en su mayor parte en el hígado, originando glucorónido de Ácido Micofenólico, el cual se elimina por bilis siendo desconjugado por la flora intestinal, este nuevo Ácido Micofenólico así formado puede reabsorberse de nuevo. El riñón participa también en la eliminación del Ácido Micofenólico, por lo que se recomienda precaución con su uso en pacientes con insuficiencia renal. (Fernández et al. 2005, p. 1912)

El Micofenolato se absorbe rápidamente por vía oral, y se metaboliza a Ácido Micofenólico a través de esterasas plasmáticas y se transporta unido a la albúmina plasmática con alta afinidad. El 93% se elimina por orina y el resto en materia fecal. (Savio et al. 2012, p. 219)

El Micofenolato es un fármaco catalogado como teratógeno, por tal motivo debe evitarse en el embarazo y la lactancia. Durante su administración, pueden presentarse la exacerbación de trastornos gastrointestinales por lo cual debe administrarse con precaución. En pacientes con diabetes mellitus puede ocasionar dificultades en el control de la glucemia por lo cual se aconseja en ellos una monitorización estrecha de la glucosa y de la función renal. En pacientes cuya edad es avanzada el uso concomitante con otros inmunosupresores puede ocasionar un incremento de

infecciones, hemorragia gastrointestinal y edema pulmonar en estos casos se requiere de un ajuste estricto de la dosis. (Fernández et al. 2005, p. 1912)

Los efectos secundarios más frecuentes asociados al Micofenolato son los gastrointestinales, por lo que estreñimiento, diarrea, dispepsia, náuseas, vómito, flatulencia, dolor abdominal y anorexia aparecen en el 10 % de los pacientes tratados. Además puede ocasionar neutropenia intensa en cuyo caso debe suspenderse o disminuirse la dosis. Otros efectos hematológicos son anemia, leucopenia y trombocitopenia.

El riesgo de sufrir infecciones por herpes simple o herpes zoster y citomegalovirus es mayor durante el tratamiento con Micofenolato que con Azatioprina. Es importante que se administre con el estómago vacío lo cual permite que se alcancen mayores concentraciones pico del fármaco. No existen guías de recomendaciones específicas para la administración del fármaco en caso de insuficiencia renal o hepática, lo que se recomienda en el caso de estos pacientes es una monitorización estrecha. (Fernández et al. 2005, p. 1913)

La tabla 10, muestra los efectos secundarios del Ácido Micofenólico que se presentan con mayor regularidad.

Tabla 10. Efectos secundarios del Ácido Micofenólico

Efectos secundarios del	Ácido Micofenólico
Gastrointestinal	Estreñimiento, náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, úlcera péptica, perforación
Hematológico	Neutropenia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, leucocitosis
Infecciones	Herpes simple, herpes zoster, citomegalovirus
Metabólico	Hipercolesterolemia, hipocalcemia, hipercalcemia, hiperuricemia
Cardiovascular	Taquicardia, hipertensión, hipotensión, dolor torácico, edema periférico, fatiga, hipervolemia
Dermatológico	Acné vulgar, rash, prurito

Nota: Fernández 2005

### **Azatioprina**

Es un antimetabolito de las purinas. Después de la exposición a nucleófilos, como glutatión, sufre desdoblamiento a 6-mercaptopurina, que a su vez se convierte a metabolitos adicionales que inhiben la síntesis de purinas de novo. Se inhibe la proliferación celular, con lo que se afectan diversas funciones de los linfocitos. Este fármaco se absorbe bien por vía oral y alcanza concentraciones sanguíneas máximas en 1 a 2 horas después de su administración. Se elimina con rapidez de la sangre por oxidación o metilación en el hígado, en los eritrocitos o en ambos. Su principal efecto secundario es la supresión de la médula ósea, lo que incluye leucopenia, trombocitopenia, anemia o combinaciones de éstas, aumento de la susceptibilidad a infecciones, hepatotoxicidad, alopecia, toxicidad gastrointestinal, pancreatitis e incremento en el riesgo de neoplasias. (Hilal-Dandan, et al. 2014, p.656)

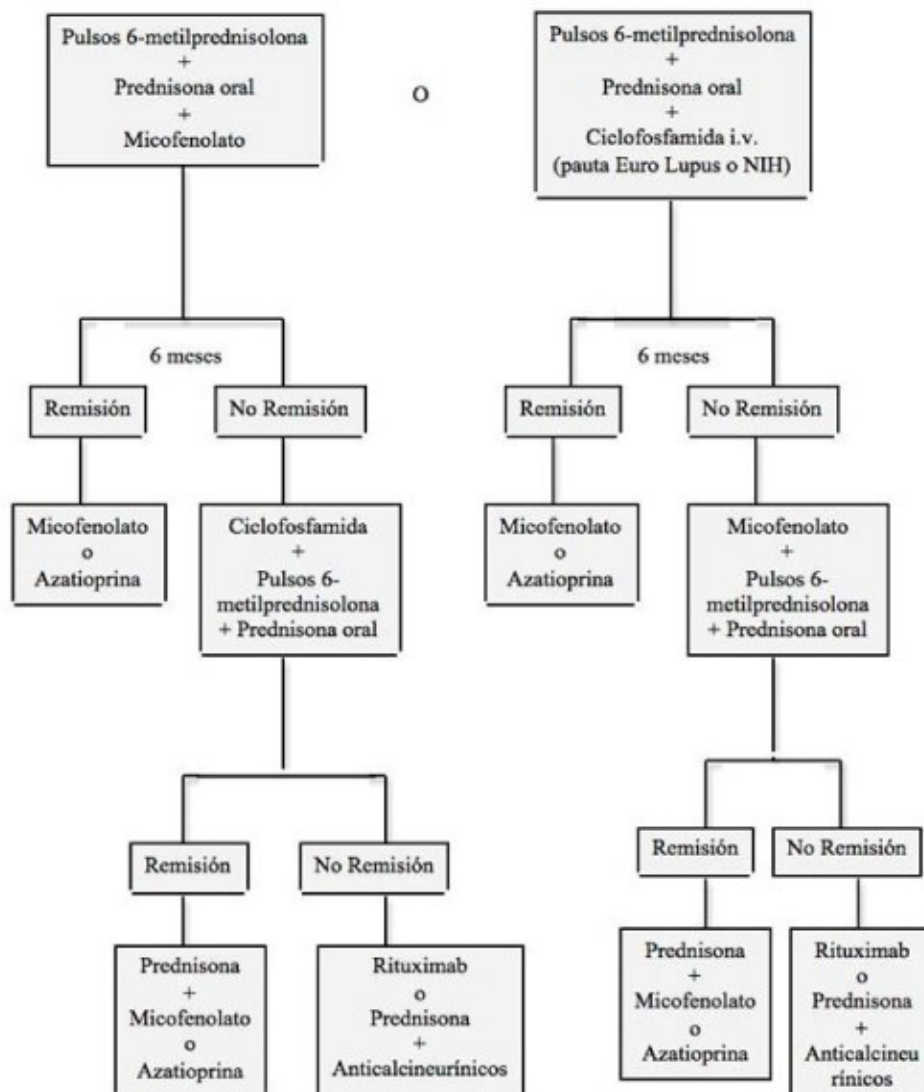


Figura 11. Algoritmo de tratamiento de la nefropatía lúpica clases III y IV.

Nota: Rivera 2017

La Figura 11 muestra los esquemas de tratamiento utilizados para la nefropatía lúpica clases III y IV.

Para considerar que los tratamientos empleados no han logrado ningún tipo de respuesta, ni parcial ni completa, debe de esperarse al menos 6 meses. En los pacientes resistentes a

micofenolato y esteroides se recomienda cambiar a ciclofosfamida y esteroides, de forma inversa, cuando hay resistencia a ciclofosfamida y esteroides se recomienda cambiar el esquema basado en micofenolato y esteroides. La recidiva que aparece tras alcanzar la remisión se debe tratar con el esquema inicialmente empleado, pero si la recidiva aparece en pacientes que habían recibido esteroides y ciclofosfamida como inducción y reciben azatioprina como mantenimiento, se aconseja suspender la azatioprina e iniciar con micofenolato y si la recidiva aparece bajo tratamiento con Micofenolato. (Rivera, et al. 2017, p.7)

En el tratamiento de la NL, existen factores que pueden provocar una mala respuesta, en la tabla 11, se exponen los más comunes.

Tabla 11. Factores de riesgo de mala respuesta terapéutica en la nefritis lúpica

Etnia africana
Retraso en el inicio de la terapia inmunosupresora
Pobre cumplimiento del tratamiento
Empeoramiento de la creatinina sérica
Grave síndrome nefrótico
Hipertensión arterial al inicio
Sedimentos en media luna
Alto grado de cronicidad en la histología renal

Nota: Ramírez 2008

## Nuevos tratamientos

Los tratamientos que en la actualidad son considerados estándares (micofenolato, esteroides y ciclofosfamida) no en todos los casos consiguen remisiones, ya que aproximadamente en el 20% de los pacientes fracasan, por lo que se están incorporando a la práctica clínica nuevos esquemas de tratamiento, dentro de los cuales destacan: depleción de células B, anticalcineurínicos en triple combinación, inhibidores de las proteasomas, inhibidores del complemento y tratamientos anti-citocinas. (Rivera et al. 2017, p.9)

Entre los tratamientos anti células B destaca el uso de Rituximab que es un anticuerpo monoclonal anti CD20, donde estudios observacionales han descrito remisiones renales alrededor de un 80% de los pacientes. Los fármacos en triple combinación han demostrado ser eficaces tanto en la fase de inducción como de mantenimiento. El uso de inhibidores de las proteasomas se plantea como una excelente diana en el tratamiento de la nefritis lúpica. Por su parte, se ha abierto un campo prometedor en la investigación del bloqueo de las citocinas como mediadores del daño renal en esta patología. (Rivera et al. 2017, p.9)

Dentro de las nuevas opciones farmacéuticas existentes para tratar la NL están las mostradas en la tabla 12.

Tabla 12. Nuevos tratamientos para la Nefropatía Lúpica.

<b>Depleción de células B</b>
Rituximab
Belimumab
Ocrelizumab
Ataticept
Epratuzumab
Sirukumab
Obinutuzumab

<b>Anticalcineurínicos</b>
Esteroides + micofenolato+ Ciclosporina o Tacrolimus
<b>Inhibidor de proteasomas en células plasmáticas</b>
Bortezomib Ixazomib Carfilzomib
<b>Inhibidores del complemento</b>
Eculizumab Anti-C5aR
<b>Inhibidores de citokinas y anti- células T</b>
Anti-Tweak Tocilizumab Anti-IL17 Fosfamatínib Laquinimod
<b>Bloqueadores de la coestimulación (interacción células B-T)</b>
Anti-CD40L Abatacept
<b>Inhibidores de INF- alfa</b>
Anifrolumab Sifalimumab
<b>Nuevos anticalcineurínicos</b>
Voclosporin

Nota: Rivera 2017

Además de los tratamientos anteriormente mencionados, es necesario que el paciente que presente esta patología, tenga en cuenta que existen medidas no farmacológicas las cuales son necesarias como complemento para sobrellevar su afectación.

Por ejemplo, es recomendable una dieta saludable, para evitar el sobrepeso y la obesidad, esto debido al aumento del riesgo cardiovascular en estos pacientes. Además el consumo de tabaco está totalmente contraindicado y debe evitarse el sedentarismo y hay que realizar ejercicio físico de forma regular. (Rivera et al. 2017, p.9)

### **Situaciones especiales:**

**Infancia.** La Nefropatía Lúpica en los niños, puede ser más grave que la acontecida en adultos, pero el esquema de diagnóstico, tratamiento y monitorización es similar, lo que se realiza es un ajuste de dosis según peso, talla y filtrado glomerular al igual que se enfatiza en el apoyo familiar y en la adherencia a la medicación. (Rivera et al. 2017, p.10)

**Gestación y lactancia.** La gestación en principio no está contraindicada en las pacientes con NL si la función renal es normal y no hay actividad inmunológica antes de la concepción al menos 6 meses. Durante la gestación se puede recibir hidroxiquina, esteroides, Azatioprina y anticalcineurínicos, mientras que está contraindicado el Micofenolato, la Ciclofosfamida, el rituximab, anticoagulantes orales y bloqueantes del sistema renina- angiotensina. El uso de aspirina a dosis bajas reduce el riesgo de pre-eclampsia. Durante la lactancia, no se debe administrar Ciclofosfamida ni Micofenolato pero se admite la toma de hidroxiquina, prednisolona a dosis bajas y Azatioprina. (Rivera et al. 2017, p.10)

***Síndrome antifosfolípido.*** Los pacientes con este síndrome, deben ser tratados con anticoagulación oral e Hidroxicloroquina. En caso de presentar púrpura trombótica trombocitopénica, la plasmaféresis es obligada y se han descrito buenos resultados con Eculizumab. La anticoagulación está indicada si la albúmina sérica es menor a 2g/dL. (Rivera et al. 2017, p.10)

***Diálisis y trasplante.*** La hemodiálisis o la diálisis peritoneal, son buenos procedimientos para el tratamiento sustitutivo de los pacientes con NL, si bien hay una mayor incidencia de trombosis de accesos vasculares y de infecciones. Los resultados de trasplante renal son en general aceptables y no están contraindicados. (Rivera et al. 2017, p.10)

Los pacientes con NL deben ser evaluados periódicamente de forma indefinida con el fin de controlar la afectación renal o evitar su recaída.

### CAPÍTULO III: MARCO METODOLOGICO

#### **Enfoque de investigación**

Según Hernández, R. 2014, existen dos enfoques de investigación, el cuantitativo y el cualitativo. El enfoque cuantitativo usa la recolección de datos para probar hipótesis con base en la medición numérica y el análisis estadístico para establecer patrones de comportamiento y probar teorías; por su parte, el enfoque cualitativo utiliza la recolección de datos sin medición numérica para descubrir o afinar preguntas de investigación en el proceso de interpretación.

Los estudios cualitativos pueden desarrollar preguntas e hipótesis antes, durante o después de la recolección y análisis de los datos, frecuentemente, estas actividades sirven primero para descubrir cuáles son las preguntas de investigación más importantes, y después para perfeccionarlas y responderlas.

De acuerdo con la anterior definición el enfoque de esta investigación es cualitativo, debido a que se centra en las características o cualidades que presentan dos diferentes fármacos los cuales son utilizados para el tratamiento de una patología común: la Nefropatía Lúpica; además no involucra mediciones numéricas ni análisis estadístico.

## **Método de la investigación**

Según el mismo autor, el término diseño se refiere al plan o estrategia concebido para obtener la información que se desea con el fin de responder al planteamiento del problema.

Existen varios tipos de diseños metodológicos dentro de los cuales están: el diseño transversal que recolecta datos en un solo momento, en un tiempo único y su propósito es describir variables y analizar su incidencia e interrelación en un momento dado, también está el diseño longitudinal el cual recolecta datos en diferentes momentos o períodos para hacer inferencias respecto al cambio sus determinantes y consecuencias. Además está el estudio descriptivo que permite detallar situaciones y eventos, es decir como es y cómo se manifiesta determinado fenómeno y busca especificar propiedades importantes de personas, grupos, comunidades o cualquier fenómeno que sea sometido a análisis. Por otra parte los datos son utilizados con finalidad descriptiva, la cual no busca relación causa y efecto. Y está el diseño analítico, cuya finalidad es evaluar una relación causal entre un factor de riesgo y un efecto, por ejemplo, se establecen las relaciones causa – efecto entre los elementos que componen el objeto de investigación.

De acuerdo a lo mencionado anteriormente, la presente investigación es transversal ya que se da en un período determinado de tiempo y además es analítico ya que se determinan las causas y los efectos del uso de dos fármacos como tratamiento de primera elección en una patología particular.

## **Fuentes de información**

Esta investigación cuenta con las siguientes fuentes de información:

- Libros de temas relacionados a Ciencias de la Salud
- Artículos de revistas con temas relativos al trabajo de investigación.

Además, para el análisis de los resultados, se utilizan los siguientes criterios

### **Criterios de inclusión**

Estudios internacionales referentes al tratamiento de la Nefropatía Lúpica desde el año 2006 hasta el presente.

Estudios nacionales referentes a los tratamientos utilizados en la Nefropatía Lúpica, desde el año 2006 hasta el presente.

Estudios en idioma español e inglés referentes a los tratamientos utilizados para la Nefropatía Lúpica, desde el año 2006 hasta el presente.

### **Criterios de exclusión**

Estudios internacionales referentes al Tratamiento de la Nefropatía Lúpica anteriores al año 2006.

Estudios nacionales referentes a los tratamientos utilizados en la Nefropatía Lúpica, anteriores al año 2006.

Estudios en idiomas diferentes al español e inglés referentes a los esquemas farmacológicos utilizados para el tratamiento de la Nefropatía Lúpica.

### **Categorías de análisis.**

Para la realización del presente trabajo de investigación, se dividieron las evidencias encontradas en cuatro categorías de análisis, las cuales son:

1. Eficacia clínica: corresponde a la capacidad de un fármaco de producir un efecto terapéutico en una población determinada.

De la revisión documental realizada, se obtendrá los resultados a los cuales llegaron sus investigadores y de cada una, se hará una conclusión al respecto, con el fin de concretizar el hallazgo.

2. Reacciones adversas de los fármacos: es una respuesta nociva, la cual no fue intencionada y tiene lugar con dosis que son generalmente administradas.

Según lo reportado por los investigadores de los artículos consultados, se indicará cuál o cuáles efectos nocivos son los que se presentan con mayor frecuencia.

3. Mejoría estadística: es una valoración numérica, (en porcentaje) de los efectos terapéuticos proporcionados por un fármaco en específico.

Según lo reportado por los investigadores de los artículos consultados, se tomará en cuenta el porcentaje de remisiones parciales y remisiones totales de la enfermedad.

4. Interacciones farmacológicas: son las reacciones entre dos o más fármacos, los cuales son administrados normalmente de manera concomitante.

Esto se realiza con un libro especializado de interacciones medicamentosas, ya que es importante dar a conocer si entre los fármacos que estos pacientes pudieran recibir, se dé la posibilidad de que exista una interacción.

## Instrumentos

Con la ayuda de la realización de una tabla, (véase tabla 11), ésta indica según el autor consultado, que el hallazgo primordial es el que se extrae de cada investigación particular

Tabla 13. Hallazgos según autor

Autor Año Estudio	Hallazgo
Waldman, M., y Appel, GB 2006 Actualización sobre el tratamiento de la Nefritis Lúpica	Es necesario que el plan terapéutico sea individualizado según el cuadro clínico, el grado de actividad y cronicidad, además de la tolerabilidad del paciente
Savio, V., Alba, P. y Babini, A. 2012 Utilidad del Micofenolato Mofetilo en la Nefritis Lúpica	El Micofenolato representa hoy día una terapia efectiva para el tratamiento de inducción y mantenimiento en la Nefritis Lúpica, así como en las manifestaciones no renales del LES.
Daza, L., Pérez, S., Velasco, U. y Hernández, M. 2006	El Micofenolato es una buena alternativa en la Nefritis Lúpica con bajos índices de cronicidad y con fallo a la Ciclofosfamida i.v. sin efectos colaterales graves.

<p>Micofenolato de mofetilo en Nefritis Lúpica refractaria a Ciclofosfamida intravenosa.</p>	
<p>Páez, H., Libardo, E., Rodríguez, V. y Quintana, G. 2013 Micofenolato o Tacrolimus comparado con Ciclofosfamida en el tratamiento de Nefritis Lúpica, revisión sistemática y metaanálisis.</p>	<p>El Micofenolato es tan efectivo como la Ciclofosfamida en términos de eficacia, en inducir remisión renal prevención y beneficio en supervivencia en pacientes con esta patología. Además es menos probable presentar infecciones, alopecia e irregularidades menstruales en pacientes tratados con Micofenolato.</p>
<p>Ramírez, J., Cejas, P., Rubio, E., Povedano, J. y García, A. 2008 Tratamiento de inducción en la Nefritis Lúpica tipo IV</p>	<p>Ante una Nefritis Lúpica, la Ciclofosfamida i.v. constituye la primera opción terapéutica administrando conjuntamente bolos de metilprednisona i.v. o prednisona oral a dosis altas.</p>
<p>Silva, L., Andréu, J. y Ginzler, E. 2008 Tratamiento de la Nefritis Lúpica</p>	<p>La Ciclofosfamida i.v. es eficaz en un porcentaje significativo de pacientes pero no está exento de efectos secundarios serios y recidivas frecuentes de la afección renal.</p>
<p>Silvariño, R., Ottati, G. y Noboa, O. 2015 Nefropatía Lúpica</p>	<p>El tratamiento debe realizarse según las condiciones del paciente, considerando el tipo de lesión histológica, la presencia de compromiso extrarrenal, edad y comorbilidades existentes.</p>
<p>Dussol B. 2015 Nefropatías glomerulares: orientación diagnóstica y evolución</p>	<p>El pronóstico de una nefropatía glomerular es variable puesto que depende de la etiología y función renal al momento del diagnóstico y de la existencia o no de un tratamiento específico.</p>
<p>Ruiz-Irastorza, G. et al. 2012</p>	<p>Debido a la similar eficacia de Ciclofosfamida y Micofenolato es obligado considerarlos como</p>

Diagnóstico y tratamiento de la Nefritis Lúpica	fármacos en el primer escalón terapéutica de la Nefritis Lúpica, si hay resistencia a una de ellas debe emplearse la otra como primera opción.
Pinto, L. 2014 Nefropatía Lúpica	Al comparar el Micofenolato con la Ciclofosfamida, no se encontraron diferencias en cuanto a remisión parcial y remisión completa de la enfermedad, las diferencias radican en la variedad de efectos adversos que presenta uno u otro fármaco.
Zampeli, E., Klinman, D., Gershwin, M. y Moutsopoulos, H. 2016 A comprehensive evaluation for the treatment of lupus nephritis	El uso de corticosteroides en el régimen de tratamiento previene el progreso de la enfermedad renal
Gil, F., Cervero, M., Torres, R. y Jusgado, J. 2006 Ciclosporina A en el tratamiento de la nefropatía lúpica resistente a Ciclofosfamida y Micofenolato	Alrededor del 5 al 15 % de pacientes tratados con Ciclofosfamida para la NL, fracasan. Tampoco se comprobó que el Micofenolato presentara un menor porcentaje de recaídas, por lo que se propone que estos pacientes respondan favorablemente a la Ciclosporina A.
Watnick, S. y Dirx, T. 2017 Nefropatías	Personas de raza negra reaccionan mejor al Micofenolato que a la Ciclofosfamida además este fármaco tiene un perfil más favorable de efectos secundarios y debe escogerse si la conservación de la fecundidad es importante.
Gadakchi, L. et al 2018 Efficacy and Safety of Mycophenolate Mofetil Versus Intravenous Pulse	La eficacia de Micofenolato en el tratamiento a largo plazo de la nefritis lúpica, era comparable a la de la ciclofosfamida, además no hay diferencias significativas en la tasa de efectos secundarios entre los dos regímenes.

Cyclophosphamide as Induction Therapy in Proliferative Lupus Nephritis	
Koo H. et al 2013 The effects of cyclophosphamide and mycophenolate on end-stage renal disease and death of lupus nephritis	Los resultados de este estudio retrospectivo sugieren que la terapia con ciclofosfamida intravenosa puede ser más eficaz en evitar la insuficiencia renal crónica y la muerte en comparación con el Micofenolato.
Sahay, M., Saivani, Y., Ismal, K. y Vali, P. 2018 Mycophenolate versus Cyclophosphamide for Lupus Nephritis.	Tanto el régimen de Micofenolato como el de Ciclofosfamida son igualmente efectivos para el tratamiento de la NL. Se determinó que un régimen basado en la administración de dosis bajas de Ciclofosfamida puede proporcionar la misma eficacia y una mayor reducción de costo y toxicidad en comparación con uno de dosis altas.

## CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

### Categorías de análisis

#### 1. Eficacia clínica

Estudios del NIH, han demostrado la eficacia de un régimen de 6 pulsos mensuales de Ciclofosfamida i.v. seguidos por pulsos cada tres meses durante 2 años. Se ha demostrado que éste régimen presenta menos exacerbaciones y recaídas además de tener una supervivencia renal mejor que un régimen más corto de 6 tratamientos mensuales sin dosis de seguimiento. Estudios también del NIH demostraron que la metilprednisolona i.v. concomitante con pulsos mensuales i.v. de Ciclofosfamida era más eficaz a corto plazo que cualquiera de los dos tratamientos solos. Se infiere por tanto, que la terapia conjunta esteroide más Ciclofosfamida tiene una mayor eficacia que si se administra solamente el inmunosupresor.

Como terapia alternativa que busca inducir la remisión, prevenir las recaídas y maximizar la supervivencia renal, ha surgido el Micofenolato de Mofetilo como tratamiento de inducción y de mantenimiento de la NL. A diferencia de la Ciclofosfamida, el Micofenolato tiene poco efecto sobre otros tejidos con gran actividad proliferativa. Además parece tener una variedad de acciones antiinflamatorias que son independientes de sus efectos sobre la inmunidad mediada por células, puede limitar la lesión glomerular, la fibrosis y cicatrización renal progresiva inhibiendo la proliferación de células mesangiales y la diferenciación de miofibroblastos, además el Micofenolato también puede limitar la migración de linfocitos al tejido renal inhibiendo la glicosilación de las moléculas de adhesión expresadas por los linfocitos, y parece disminuir la expresión de la isoforma inducible de la óxido nítrico sintasa en la corteza renal que ha sido involucrada en la patogenia de la lesión renal en la NL. Debido a su potencial antiinflamatorio es que el uso del Micofenolato ha venido en auge, no sólo para el tratamiento de la nefropatía lúpica, sino además para tratar las manifestaciones extrarenales. Por otro lado existe evidencia que sugiere que el Micofenolato ayuda a retrasar el desarrollo de aterosclerosis.

Al comparar estudios controlados de la eficacia del Micofenolato y la Ciclofosfamida, en el tratamiento de inducción de la NL proliferativa de determinó que en un primer estudio realizado por Chan y colaboradores, a 42 pacientes con nefropatía lúpica proliferativa difusa a 6 meses de inducción con Micofenolato (2 g/día) o Ciclofosfamida vía oral (2.5 mg/kg/día) ambos con prednisona oral concomitante, durante la fase de mantenimiento los pacientes del grupo Micofenolato redujeron la dosis a 1g/día y los del grupo Ciclofosfamida cambiaron a Azatioprina 1.5 mg/kg/día por 6 meses. A los 12 meses no hubo diferencias en las remisiones completas, las remisiones parciales o las recaídas. Tampoco hubo diferencias significativas en otros parámetros como la creatinina sérica, la albúmina y la proteinuria en 24 horas. De este estudio, al igual que como sucede con otros similares, se concluye que el uso de un fármaco u otro, puede resultar indiferente, puesto que las respuestas de ambos son similares, quizá el factor determinante para la elección de uno u otro, sea el de las manifestaciones de los efectos secundarios que puedan presentarse.

En un segundo estudio Hu y colaboradores, compararon la eficacia de 6 meses de Micofenolato con el uso convencional de Ciclofosfamida i.v. como terapia de inducción en 46 pacientes con nefropatía lúpica proliferativa difusa. Los pacientes aleatorizados con Micofenolato tuvieron una mayor reducción de la proteinuria, la actividad serológica del lupus, la actividad del sedimento urinario y los depósitos inmunológicos glomerulares en las biopsias repetidas al tiempo que experimentaron menos efectos colaterales. Según los resultados de este estudio, el uso del Micofenolato representa una mejor alternativa ya que consigue disminuir muchos de los parámetros clínicos de la enfermedad, además de que acarrea menos efectos adversos.

Otro de los estudios analizados, resalta que investigaciones con Micofenolato se limitaron a describir series con escaso número de pacientes donde se usó este fármaco para tratar pacientes con enfermedad resistente al uso de Ciclofosfamida y Azatioprina con resultados favorables. Estudios posteriores demostraron resultados satisfactorios en el tratamiento de la NL tanto en la inducción de la remisión como en el mantenimiento, comparados con el uso de Ciclofosfamida y Azatioprina.

Debido a los buenos resultados obtenidos con el Micofenolato, llevaron a comenzar a utilizarlo para el tratamiento de otras manifestaciones de las enfermedades como vasculitis, neurológicas, cutáneas, hematológicas y signos y síntomas de actividad de la enfermedad en general. Por tal razón es que el Micofenolato ha sido recientemente utilizado como tratamiento de elección en pacientes con nefropatía lúpica no sólo para el seguimiento, sino también para la inducción ya que anteriormente al Micofenolato, primordialmente se utilizaban la Azatioprina y la Ciclofosfamida.

El estudio de ALMS, demostró que pacientes no caucásicos y no asiáticos (hispanos y negros) responden mejor al Micofenolato que a la Ciclofosfamida.

Un metaanálisis de estudios randomizados en el tratamiento de NL publicado en 2007, basado en 5 estudios randomizados que incluyeron a 307 pacientes con NL concluyó que el Micofenolato es más efectivo y más seguro para el tratamiento de inducción cuando se compara con la Ciclofosfamida endovenosa. La conclusión del metaanálisis para los estudios de mantenimiento fue que el Micofenolato tiene similar eficacia que la Azatioprina. Por lo descrito anteriormente, se concluye que para determinadas razas, el Micofenolato tiene mejores resultados, además queda manifiesto que en cuanto a tratamiento de inducción el Micofenolato tiene un mejor perfil de eficacia y seguridad.

Por otra parte, Koo et al., al evaluar un estudio retrospectivo, sobre la eficacia de la Ciclofosfamida endovenosa en comparación con el Micofenolato en términos de progresión a enfermedad renal terminal o muerte, resultó la Ciclofosfamida más eficaz para evitar estas dos condiciones. Otros estudios han demostrado que la terapia con una dosis de mantenimiento entre 1-3 g por día de Micofenolato, después de la terapia con Ciclofosfamida i.v. fue mejor que el mantenimiento con Ciclofosfamida i.v. cada 4 meses.

Al realizar la comparación del uso del Micofenolato versus la Ciclofosfamida en 9 experimentos clínicos aleatorizados con un total de 812 pacientes de los cuales 405 recibieron Ciclofosfamida y 407 Micofenolato, se observó que no hubo una diferencia estadísticamente

significativa en el análisis de efectos aleatorios, además en cuanto a remisión parcial los resultados fueron de igual manera estadísticamente insignificantes, y lo mismo sucedió para el caso de respuesta terapéutica. Los resultados obtenidos no demuestran superioridad significativa de alguna de las terapias existentes. De lo anterior se puede extraer, que ambos fármacos han sido igualmente eficaces en el tratamiento de la patología en cuestión, sin embargo, son otros los parámetros que son tomados en cuenta para la selección de uno u otro esquema terapéutico.

Otra investigación, señala que la Ciclofosfamida es el único fármaco del que se dispone de información a largo plazo en cuanto al tratamiento de la NL. Las ventajas que ofrece son buena adherencia, alta disponibilidad y buen precio. Los inconvenientes que tiene son menor eficacia alcanzada en la raza negra y sobre todo que no disminuye la mortalidad. Si bien en cierto que se dispone de mayor información sobre la Ciclofosfamida porque ha sido el fármaco de referencia por mucho tiempo, serían necesarios estudios a largo plazo sobre el Micofenolato para así poder establecer una comparación más equitativa.

En un amplio estudio donde se compara la Ciclofosfamida con el Micofenolato, 140 pacientes fueron aleatorizados en 2 grupos 71 recibieron Micofenolato y 69 Ciclofosfamida, recibiendo además todos los pacientes corticoides, los resultados obtenidos en cuanto a tasa de respuesta completa fueron superiores con el Micofenolato, además los efectos secundarios particularmente las infecciones graves fueron mayores con el grupo que recibió Ciclofosfamida. De lo anterior, se destaca que el Micofenolato presenta una mejor eficacia terapéutica, en cuanto a remisión completa.

Datos recientes han puesto de manifiesto que se consigue mantener la remisión de la nefritis lúpica con Azatioprina o Micofenolato, con un menor número de efectos secundarios que con la administración trimestral de Ciclofosfamida intravenosa. Se han publicado ensayos clínicos que plantean nuevas modalidades terapéuticas en la inducción de la remisión de la NL, como la utilización de pautas menos agresivas de Ciclofosfamida i.v. o el uso de Micofenolato. Por lo

mencionado anteriormente, queda de manifiesto que uno de los rubros que son tomados en cuenta y que tienen importancia a la hora de definir qué esquema terapéutico utilizar es la presencia en mayor o menor grado de efectos secundarios adversos y en ese sentido el Micofenolato parece presentar ventajas respecto al uso de otros inmunosupresores.

Diversos ensayos clínicos del NIH, han demostrado que la Ciclofosfamida administrada tanto oral como en pulsos i.v. era una terapia efectiva en el tratamiento de la NL grave, ya que mostraron que las pautas de tratamiento que incluyen Ciclofosfamida preservan mejor la función renal y disminuyen más la probabilidad de progresión a insuficiencia renal que la monoterapia con glucocorticoides, aunque no aumentan la supervivencia general de los pacientes. A pesar de que no se ha definido la vía óptima de administración, ni la dosis, ni la duración del tratamiento, los estudios del NIH demostraron que la administración i.v. tenía más eficacia a largo plazo que la administración oral continua, pero la diferencia no fue significativa. Este al igual que otros estudios analizados, ponen de manifiesto que no existe diferencia en cuanto a la vía de administración de la Ciclofosfamida, puesto que los resultados que dejan esas investigaciones no son suficientemente concluyentes, sin embargo se demuestra que la administración de la Ciclofosfamida tiene efectos positivos.

En otro estudio de Hu y colaboradores, en el que compararon el Micofenolato y la Ciclofosfamida i.v. en 46 pacientes con NL proliferativa difusa durante 6 meses, se determinó que los 23 pacientes que fueron tratados con Micofenolato no habían respondido o habían recaído tras ser tratados con Ciclofosfamida y corticoides. Se comparó la eficacia clínica y la diferencia en las alteraciones histológicas después del tratamiento; se hallaron diferencias significativas en cuanto a la reducción de la proteinuria y la hematuria, por lo que se concluye que el Micofenolato es más efectivo. Tras 6 meses de tratamiento, una nueva biopsia renal demostró que el Micofenolato reducía sustancialmente el índice de actividad comparado con Ciclofosfamida. Además con respecto a los efectos secundarios el Micofenolato también mostró ser más seguro. Este otro estudio pone de manifiesto nuevamente que al comparar estos dos inmunosupresores, el Micofenolato presenta ventajas que son demostradas con datos clínicos relevantes, por otro lado,

pone de manifiesto que en cuanto a reacciones adversas, las presentadas por este fármaco, son menos importantes en comparación con las presentadas por la Ciclofosfamida.

Un análisis posterior de Ong y colaboradores, donde también compararon el Micofenolato con Ciclofosfamida i.v como terapia de inducción en pacientes con NL proliferativa, la cual incluyó a 44 pacientes y los aleatorizaron a recibir durante 6 meses, 2g/día de Micofenolato o 0.75-1 g/m<sup>2</sup> de Ciclofosfamida i.v. ambos inmunosupresores asociados a corticoides. El 52 % de los pacientes del grupo de la Ciclofosfamida alcanzaron la remisión, frente al 58% del grupo con Micofenolato. En ambos grupos se redujo la proteinuria y la creatinina sérica se mantuvo estable. Al final del tratamiento se realizaron 24 biopsias renales de seguimiento que mostraron una reducción significativa del índice de actividad en ambos grupos. El índice de cronicidad se incrementó significativamente tras 6 meses en el grupo Ciclofosfamida i.v., pero no en el de Micofenolato, además no hubo diferencias en la tasa de efectos adversos entre los dos grupos.

El ensayo con mayor número de pacientes publicado hasta el momento en NL proliferativa, es el de Ginzler et al, quienes compararon el tratamiento oral con Micofenolato (dosis inicial 1g/día, 3g/día dosis máxima) con Ciclofosfamida i.v. mensual (0.5 g/m<sup>2</sup>; dosis máxima 1g/m<sup>2</sup>) como terapia de inducción para la NL activa durante 6 meses. Los resultados fueron un 22.5% de los pacientes con Micofenolato y un 5.8 % de los pacientes con Ciclofosfamida alcanzaron la remisión completa, definida esta como una mejoría en los valores de creatinina sérica, proteinuria y sedimento hasta alcanzar el 10% de los valores normales. No hubo diferencias en cuanto a la remisión parcial y durante el seguimiento tampoco hubo diferencias significativas en la tasa de nuevos brotes renales, insuficiencia renal terminal y muerte. Los investigadores concluyeron que el Micofenolato era más eficaz que la Ciclofosfamida como terapia de inducción en la NL y que tenía mejor perfil de seguridad.

Un metaanálisis donde se incluyeron estudios aleatorizados con Micofenolato en NL y estudios de cohortes en pacientes con LES y NL, concluyó que el tratamiento con Micofenolato oral, diario es más efectivo que la Ciclofosfamida oral o la i.v. El tratamiento con Micofenolato consiguió más remisiones (completas y parciales) y produjo menor mortalidad, menos

hospitalizaciones y menos efectos secundarios graves como las infecciones. Además casi no se reportaron casos de amenorrea ni alopecia con Micofenolato.

Otro estudio, señala que tanto la Ciclofosfamida como el Micofenolato cuentan con evidencia científica suficiente como para ser considerados de primera línea de tratamiento de inducción de la nefritis lúpica proliferativa. La conclusión a la cual se llega con este análisis de manera similar a la de otros, es que no existe suficiente evidencia como para señalar cuál de los fármacos empleados puede considerarse el mejor, por cuanto es independiente el uso de uno u otro.

En los primeros estudios, el Micofenolato demostró ser más eficaz en la inducción de la remisión y en algunas variables compuestas como muerte o insuficiencia renal crónica terminal; sin embargo estudios más recientes han llegado a la conclusión de que en términos de eficacia el Micofenolato es similar a la Ciclofosfamida.

La elección de uno u otro inmunosupresor puede hacerse en función de otras variables como la raza, el nivel socioeconómico o la probabilidad de que se cumpla el tratamiento prescrito. Con respecto a la raza y al origen étnico se ha demostrado que los pacientes de raza negra y los mestizos respondieron peor a la Ciclofosfamida que al Micofenolato. De igual modo, los pacientes latinoamericanos presentaron una mejor respuesta al Micofenolato. En aquellos pacientes en los que se sospeche un bajo nivel de cumplimiento de los tratamientos orales prescritos, los pulsos i.v de Ciclofosfamida permiten asegurar que el paciente recibe una inmunosupresión adecuada. Por lo tanto, cabe mencionar que el Micofenolato independientemente de la raza de la población, presenta mejores respuestas, sin embargo con la administración i.v. de Ciclofosfamida se asegura que el paciente reciba su tratamiento inmunosupresor.

En cuanto a la nefritis lúpica resistente, no hay estudios prospectivos aleatorizados en los que se compare la eficacia y seguridad de los distintos tratamientos para este tipo de nefritis, no obstante, la similar eficacia entre Ciclofosfamida y Micofenolato que se han observado en ensayos clínicos, así como las diferentes tasas de respuestas observadas en subgrupos específicos de pacientes obligan a considerar a estos dos fármacos en el primer escalón terapéutico de la nefritis lúpica, por lo que si se constata resistencia de una de ellas debe emplearse la otra como primera opción. Lo que se rescata de la conclusión a la que llega el investigador, es que es indiferente el uso de uno u otro fármaco y su uso será determinado por la resistencia que presente la población a uno de los dos fármacos.

En la NL tipos III y IV está indicado realizar un tratamiento inicial consistente en la administración de corticoides asociados a Ciclofosfamida o Micofenolato, seguido de una fase de mantenimiento consistente en la administración de corticoides a bajas dosis asociados a Micofenolato como primera opción o a Azatioprina como segunda opción, la experiencia con Micofenolato tanto para el tratamiento inicial como para la fase de mantenimiento ha sido satisfactoria. Por esto se concluye nuevamente que tanto para el tratamiento de inducción como para el de mantenimiento, el Micofenolato constituye una buena alternativa.

El tratamiento de la NL clases III y IV consiste en las medidas de inducción seguidas de tratamiento de sostén. Todo el tratamiento de inducción consiste en corticosteroides en combinación con Ciclofosfamida o Micofenolato. Los datos sugieren que las personas de raza negra y de extracción hispánica reaccionan de manera más favorable al Micofenolato que a la Ciclofosfamida además el Micofenolato tiene un perfil más favorable de efectos secundarios que la Ciclofosfamida y hay que escogerlo si la conservación de la fecundidad es importante. De manera típica la inducción con Micofenolato se realiza a razón de 2 a 3 g/día para disminuir poco a poco y llegar a 1 a 2 g/día en la fase de sostén. Los regímenes de inducción con Ciclofosfamida varían pero por lo común comprenden las dosis i.v. en pulsos cada mes 500 a 1000 mg/m<sup>2</sup> durante 6 meses. Después de la fase inductiva se administran todos los días por vía oral Micofenolato o

Azatioprina en la fase de mantenimiento. El Micofenolato puede ser mejor que la Azatioprina como fármaco de sostén y ocasiona menos efectos secundarios. También se puede considerar el uso de inhibidores de la calcineurina para la fase de mantenimiento pero la tasa de recurrencia es alta una vez que se interrumpe su uso. Las tasas de remisión con el tratamiento de inducción varían de 80% para la remisión parcial al 50% al 60% para remisiones completas, a veces se necesitan más de 6 meses para observar estos efectos. La recidiva es frecuente y las cifras de exacerbación son mayores en personas que no presentaron la remisión completa, de forma similar la evolución hasta llegar a insuficiencia renal crónica es más común en personas que muestran recidivas más a menudo o en quienes no se ha logrado la remisión. A diferencia de otros estudios, en este se señala que hay desigualdades raciales en cuanto a los resultados obtenidos según el fármaco utilizado, además deja en firme como se mencionó con anterioridad, que el Micofenolato se prefiere para la fase de mantenimiento, en tanto que en la fase de inducción siempre se escoge como primera opción la Ciclofosfamida.

Se han sugerido diferentes regímenes para el tratamiento de la nefritis lúpica. La asociación de glucocorticoides más inmunosupresores como la Ciclofosfamida ha sido efectiva para el tratamiento de la nefropatía lúpica proliferativa, sin embargo, a éste fármaco se le relaciona con eventos adversos importantes, por lo cual es necesaria una terapia alternativa segura y efectiva. En este sentido el Micofenolato ha demostrado ser eficaz puesto que atenúa la severidad de la enfermedad renal y prolonga la supervivencia. Estudios observacionales tempranos han surgido en torno a que estos fármacos son eficaces para la inducción de la nefritis lúpica, sin embargo, en este estudio en particular no se observaron diferencias significativas en la remisión de la enfermedad renal. (Gadacky, 2018). Según lo expuesto por el autor puede emplearse uno u otro fármaco ya que ambos presentan un buen perfil en cuanto a eficacia se refiere, la condicionante parece ser la presencia de determinados efectos adversos que presente uno u otro.

Los resultados de un estudio retrospectivo sugieren que la terapia con Ciclofosfamida intravenosa puede ser más eficaz para evitar la insuficiencia renal crónica y la muerte en comparación con el Micofenolato, sin embargo estos resultados deben ser confirmados en un

ensayo controlado aleatorizado más grande. El NIH ha establecido que en la fase inicial dosis mensuales de Ciclofosfamida i.v. por un período de 6 meses han sido superiores que el uso de corticoides solos, no obstante numerosos estudios han dado a conocer los efectos adversos nocivos de la terapia con Ciclofosfamida; por su parte el Euro-Lupus Nephritis Trial ha sugerido el uso de dosis más bajas de Ciclofosfamida con la intención de disminuir los efectos adversos de ésta y los resultados clínicos son comparables con los obtenidos por el NIH. De esta forma, se puede inferir que el uso de la Ciclofosfamida ya sea en altas o bajas dosis, da buenos resultados en la remisión de la Nefritis Lúpica, y los datos son aceptados ya que provienen de dos diferentes y reconocidas instituciones de salud.

El uso de regímenes de Ciclofosfamida intravenosa, se convirtió en el estándar para el tratamiento de inducción en los casos de nefropatía lúpica, sin embargo éste fármaco se ha asociado a complicaciones como problemas gonadales e infecciones, para reducir esta toxicidad se introdujo otro régimen de Ciclofosfamida pero en dosis más bajas, al mismo tiempo que se introducía el nuevo régimen fue introducido un nuevo agente alternativo para la inducción de la enfermedad: el Micofenolato, el cual ha sido considerado igualmente efectivo que la Ciclofosfamida para el tratamiento de la nefropatía lúpica. De esta forma se expone que ambos fármacos tienen similar efectividad y que el uso de Ciclofosfamida en bajas dosis puede proporcionar la misma eficacia con menor toxicidad.

## **2. Reacciones adversas de los fármacos en estudio**

El efecto colateral más común que presenta el Micofenolato es la intolerancia gastrointestinal ya que una gran proporción de los pacientes presentan diarrea, la cual parece ser dosis dependiente y oscila entre el 12 y 18%. Otros efectos colaterales gastrointestinales son náuseas, vómitos y dispepsia observados en más del 15%. El uso de antieméticos, la reducción de la dosis o el uso de dosis divididas son beneficiosos para evitar discontinuar el uso del Micofenolato debido a efectos adversos. Según el estudio, la mayoría de efectos adversos del

Micofenolato son los gástricos, sin embargo éstos no son letales y pueden corregirse con el empleo de otros fármacos que logran minimizarlos.

Otros efectos menos frecuentes son la constipación, leucopenia, irregularidades menstruales y rash cutáneo. Sin embargo la incidencia de amenorrea es marcadamente menor que la producida por el uso de Ciclofosfamida endovenosa. De la afirmación anterior puede concluirse que al comparar ambos fármacos, el Micofenolato presenta ventaja sobre la Ciclofosfamida en cuanto a efectos adversos se refiere.

La incidencia de infecciones con el uso de Micofenolato es alrededor del 20 al 50%. En un metaanálisis de tratamiento con Micofenolato en NL, la incidencia de infecciones fue de 39% en estudios randomizados y del 23 % en estudios abiertos, siendo la incidencia de infecciones severas de un 4%. Las infecciones más comunes fueron cistitis, infecciones respiratorias altas, celulitis, bronquitis, faringitis y herpes zoster. La mayor experiencia sobre la incidencia de tumores con el uso de Micofenolato proviene de su uso en trasplante de órganos sólidos, ya que los estudios randomizados en pacientes con LES tienen corta duración y no se han descrito casos de tumores. La incidencia de infecciones es uno de los parámetros más significativos, ya que la presencia de infecciones ha sido sugerida como una de las mayores causas de mortalidad en pacientes con nefropatía lúpica, es por tanto que el fármaco que demuestre la menor asociación con infecciones es el que tendrá ventajas con respecto al otro.

Al comparar los efectos adversos tanto del Micofenolato como de la Ciclofosfamida, se observó que para ambos fármacos la tasa de infecciones, los síntomas gastrointestinales, la leucopenia y el desarrollo de herpes zoster, no presentaron diferencias que fuesen estadísticamente significativas. Sin embargo se encontró un menor riesgo de infecciones, irregularidades menstruales y un menor riesgo de alopecia en el grupo tratado con Micofenolato. De anterior afirmación se puede extraer que la presencia de efectos adversos similares se da para ambos

fármacos, sin embargo el Micofenolato tiene ventaja sobre la Ciclofosfamida por ser de los dos, el que presente el menor riesgo de presentarlos.

Al comparar los resultados obtenidos en un ensayo que comparaba el Micofenolato con la Ciclofosfamida los efectos secundarios particularmente las infecciones graves fueron mayores con el grupo que recibió Ciclofosfamida. Este caso en particular pone de manifiesto que la Ciclofosfamida tiene mayor riesgo, ya que como se mencionó anteriormente, la asociación de infecciones con la administración de un fármaco no es un buen indicador para ser tomado en cuenta como tratamiento de elección en una patología en específico, ya que las infecciones son causa de mortalidad en esta población.

Una revisión sistemática concluyó que el principal efecto secundario del tratamiento con Ciclofosfamida era la insuficiencia ovárica prematura, la cual afecta a un 47 % de la población tratada con Ciclofosfamida y glucocorticoides seguida de infecciones que aparecían hasta en un 20% (Silva, 2008). La observación del autor tiene gran importancia puesto que al ser el LES y por consiguiente la nefropatía lúpica una enfermedad que predomina en el género femenino y al presentarse ésta mayoritariamente en la etapa de la vida reproductiva, hay que tener en cuenta que el tratamiento de elección no debería afectar la reproducción de las pacientes afectadas.

Un estudio comparativo entre Micofenolato y Ciclofosfamida, mostró que la incidencia de infecciones en el grupo tratado con Micofenolato fue de 19%, en tanto que en el tratado con Ciclofosfamida fue de 33 %. Además otros efectos adversos como amenorrea, alopecia, leucocitopenia y muerte, sólo se observó en los casos tratados con Ciclofosfamida. Puede deducirse según lo planteado por el investigador que el Micofenolato presenta mejor perfil de seguridad, además de lo ya resaltado en el análisis de estudios anteriores, en cuanto a la presencia de infecciones asociadas a la administración de la Ciclofosfamida.

Al tener en cuenta la toxicidad de la Ciclofosfamida, principalmente la insuficiencia ovárica prematura, el grupo del NIH, comparó la eficacia y la seguridad de una pauta corta con Ciclofosfamida i.v. en 6 pulsos mensuales con la misma pauta seguida de alrededor de 12 pulsos trimestrales más, como terapia de mantenimiento. Aunque la incidencia de amenorrea en el grupo de la pauta corta fue menor, la probabilidad acumulada de no desarrollar nuevos brotes renales también fue menor en los pacientes que recibieron terapia de mantenimiento. De lo anterior cabe rescatar que con el uso de la Ciclofosfamida el período o tiempo de tratamiento, tiene que ver con la presencia o ausencia de efectos adversos además éste período de tratamiento también tiene que ver con la posibilidad de remisión de la enfermedad renal.

Las revisiones sistemáticas y los metaanálisis de los estudios aleatorizados y observacionales donde se han comparado la Ciclofosfamida oral o i.v. con el Micofenolato han demostrado que en términos generales el Micofenolato presenta un mejor perfil de efectos secundarios con una menor incidencia de leucopenia y amenorrea. (Ruiz- Irastorza, 2012) De esta manera se expone nuevamente la asociación de efectos adversos como leucopenia y amenorrea con la administración de Ciclofosfamida, en tanto que no se ha demostrado igual asociación con el Micofenolato, poniendo de manifiesto que éste sería una mejor opción terapéutica.

Los regímenes de tratamiento para la nefritis lúpica, incluyen el uso de glucocorticoides asociados a inmunosupresores, dentro de los cuales la Ciclofosfamida ha sido usada por años, sin embargo, ésta se asocia con eventos adversos como supresión medular, amenorrea, esterilidad, mayor riesgo de infecciones, cistitis hemorrágica cáncer de vejiga, leucemias y otras neoplasias malignas, por lo cual una terapia como el Micofenolato, podría ser considerada una buena alternativa, ya que ha demostrado ser seguro y eficaz. A pesar de que los efectos secundarios asociados al Micofenolato son menores, suelen ocurrir con mayor frecuencia y de ellos los efectos gastrointestinales sobre todo la diarrea que ocurre en la mayoría de los casos. Según este estudio, la presencia de efectos secundarios adversos se da en ambos fármacos, y estos efectos adversos son coincidentes con los reportados en otros artículos antes mencionados. Se nota que en cuanto a

la Ciclofosfamida, predominan los problemas con carácter hematológico, por su parte con el Micofenolato, predominan los problemas gástricos.

En otro estudio comparativo, la frecuencia de eventos adversos fue de 25% en el grupo tratado con Micofenolato, en tanto que se dio en un 29 % de los pacientes tratados con Ciclofosfamida. En el grupo del Micofenolato, los eventos adversos fueron necrosis avascular, enfermedad cerebrovascular e infección, por su parte en los pacientes que recibieron Ciclofosfamida lo que se presentó fue necrosis avascular, cáncer e infección. El grupo tratado con Ciclofosfamida fue el que mostró una mayor incidencia de episodios de infección. Otros investigadores han dado a conocer el potencial de otros fármacos para disminuir el perfil de eventos adversos de la Ciclofosfamida y el uso de Micofenolato se ha estudiado en el tratamiento de la nefropatía lúpica proliferativa, donde ha mostrado un efecto comparable y menor tasa de eventos adversos sin embargo estos estudios han sido limitados por los cortos períodos de seguimiento, pequeñas poblaciones de pacientes y el hecho de no considerarse la diversidad racial. En este otro estudio se demuestra nuevamente que la presencia de infección se asocia mayoritariamente al tratamiento con Ciclofosfamida, además queda de manifiesto que aunque se han dado a conocer resultados favorables con el uso del Micofenolato, estos pueden estar sesgados.

Se ha demostrado que los efectos adversos asociados a la administración de estos dos fármacos inmunosupresores son principalmente leucopenia, diarrea, alopecia y anomalías menstruales, en un estudio comparativo, se observó que el grupo tratado con Micofenolato el 8,3 % de los pacientes presentaron amenorrea, en tanto que los tratados con Ciclofosfamida se presentaron en un 21,4 % de los pacientes. En cuanto a la manifestación de infecciones, el grupo tratado con Ciclofosfamida tuvo un porcentaje ligeramente mayor al 17% ya que para el grupo de Micofenolato fue de 14% (las cuales incluían infecciones del tracto respiratorio e infecciones del tracto urinario), sin embargo estas diferencias no son estadísticamente significativas. Puede deducirse de lo expuesto anteriormente que la mayor parte de los efectos adversos presentados en ambos casos, son coincidentes con los expuestos por otros autores, de igual manera la presencia de uno u otro evento adverso, se asocia con uno u otro determinado fármaco.

### 3. Mejoría estadística

En un estudio publicado en el año 2000, donde se comparaba el uso del Micofenolato con la Ciclofosfamida oral para la inducción de la remisión en pacientes con NL clase IV, el porcentaje de remisión completa fue de 81% en pacientes tratados con Micofenolato y esteroides y de 76% en el grupo tratado con Ciclofosfamida y esteroides. Ambas drogas produjeron una disminución significativa de la proteinuria e incremento de la albúmina sérica. (Savio, 2012) Se puede concluir de lo expuesto por el autor, que ambos fármacos consiguen disminuir los niveles sanguíneos de ciertas variables como la proteinuria, indicador que es importante en pacientes con nefropatía lúpica, además cuando se comparan las tasas de remisión completas conseguidas por los dos fármacos son similares

En un estudio randomizado de Ginzler y colaboradores donde compara el uso de Micofenolato con Ciclofosfamida endovenosa en pacientes con NL proliferativa seguidos por 24 semanas, se demostró que la tasa de remisión completa fue del 25% y remisión parcial de 29% para el grupo tratado con Micofenolato y en el caso de la Ciclofosfamida la tasa de remisión completa fue de 7.4% y la remisión parcial fue de 44%. (Savio, 2012) En este caso, se nota una superioridad estadística del Micofenolato en cuanto a remisión completa se refiere, pero una superioridad estadística de la Ciclofosfamida en cuanto a remisión parcial, es decir ambos fármacos son considerados exitosos en el tratamiento de la NL.

Para el metaanálisis que compara los dos fármacos, se concluye que el Micofenolato es tan efectivo como la Ciclofosfamida en términos de eficacia en inducir remisión renal, prevención y beneficio en supervivencia en pacientes con NL. (Páez, 2013). Se infiere una vez más según el autor, que ambos fármacos son considerados igualmente eficaces en términos de remisión y supervivencia renal.

Según los ensayos del NIH, se concluye que dosis altas de Ciclofosfamida i.v. son superiores a los esteroides solos en cuanto a la estabilización de la función renal probabilidad de doblar la creatinina y disminuir las recurrencias, sin embargo no se mejora la mortalidad global, son menos efectivas en pacientes de raza negra y tienen mayores efectos secundarios. Al comparar Ciclofosfamida con Micofenolato, la tasa de respuesta completa fue significativamente superior con Micofenolato, por lo tanto éste puede ser una buena opción alternativa a Ciclofosfamida como tratamiento de inducción en NL. Puede deducirse que el Micofenolato es mejor como tratamiento de inducción de la enfermedad, además queda de manifiesto que solamente con el uso de esteroides no es suficiente para tratar esta enfermedad, en tanto que un tratamiento concomitante esteroide más inmunosupresor tiene mejores resultados.

En un estudio realizado por Chan y colaboradores, 42 pacientes con NL difusa, 21 pacientes fueron tratados con Micofenolato y prednisona por 12 meses y otros 21 pacientes con Ciclofosfamida y prednisona por 6 meses, seguido de Azatioprina y prednisona por otros seis meses. Los resultados obtenidos muestran que el grupo tratado con Micofenolato presentaron 81 % de remisión completa y 14 % de remisión parcial en contraposición con el grupo tratado con Ciclofosfamida el cual alcanzó 76 % de remisión completa y 14 % de remisión parcial. La mejoría en el grado de proteinuria y en la concentración sérica de albúmina y creatinina fue similar en ambos grupos. Los autores concluyeron que en pacientes con NL proliferativa, la terapia de mantenimiento con Micofenolato o Azatioprina, parece ser más eficaz y segura que una pauta larga de tratamiento con Ciclofosfamida i.v. De esta forma, se demuestra nuevamente, que se prefiere el esquema que utiliza Micofenolato ya que se considera que presenta mayor eficacia y seguridad.

Existe una gran variabilidad en la tasa de pacientes con NL que evolucionan a enfermedad renal crónica extrema (ERCE). Más allá de los importantes avances en el tratamiento, la tasa de progresión a ERCE, no parece haber cambiado significativamente en la última década. La progresión a ERCE es mayor en pacientes de raza negra, seguida de los hispanos. Los pacientes caucásicos y chinos usualmente obtienen mejores resultados. Los pacientes con formas proliferativas de NL (tipo III y IV) tienen mayor probabilidad de evolucionar a ERCE que aquellos

con NL tipo V. Usualmente los pacientes con NL tipos I y II no desarrollan esta complicación. (Silvariño, 2014). En lo expresado por el autor, la progresión o no a enfermedad renal crónica, va a estar determinada por el tipo de nefropatía que presente el paciente y también depende de su raza.

La resistencia al tratamiento se define por la ausencia de la respuesta parcial o completa una vez culminada la fase de inducción. La probabilidad de respuesta tras el tratamiento de inducción con Ciclofosfamida o Micofenolato es similar y se sitúa en 50% durante el primer año, elevándose a 75-80% a los dos años. Un porcentaje próximo al 20% no responde una vez completado el tratamiento inicial. De esta manera, se demuestra que ambos fármacos tienen similitudes en cuanto a respuesta terapéutica, por otro lado, queda expuesto que un porcentaje de los pacientes tratados no responden a ninguno de los dos tratamientos.

Otro estudio retrospectivo, donde participaron 67 pacientes con nefritis lúpica proliferativa, 45 pacientes fueron tratados con Micofenolato y 22 con Ciclofosfamida, los resultados obtenidos fueron los siguientes: en los pacientes tratados con Micofenolato, el 40 % obtuvo remisión completa, en tanto que el 42,2% tuvo remisión parcial, para el grupo tratado con Ciclofosfamida, el 31,8% obtuvo remisión completa y 59,1% tuvo remisión parcial. Concluye el investigador que no existen diferencias significativas en cuanto a la remisión parcial y a la remisión completa entre los dos grupos. Según lo expuesto no se encuentran diferencias importantes en los resultados de los estudios comparativos entre estos dos fármacos.

En un estudio con 173 pacientes, de los cuales 100 fueron aleatorizados a recibir Ciclofosfamida o Micofenolato, (50 pacientes en cada grupo) se dio una remisión completa del 50% para el grupo con Ciclofosfamida y de un 54% para el grupo tratado con Micofenolato, sin embargo, debe de tomarse en cuenta que todos los pacientes tratados pertenecían al mismo grupo étnico por lo que un estudio multicéntrico puede ser necesario para la validación (Sahay, 2018). En este caso en particular el autor señala que debido a la homogeneidad de la población que fue

objeto de estudio, los resultados arrojados no tienen mucha validez, pero para efectos prácticos los mismos son muy similares.

#### 4. Interacciones farmacológicas

Para el tratamiento de la NL, debe tomarse en cuenta que aquellos pacientes con antecedentes de hemorragia digestiva previa o enfermedad ulcerosa debe realizarse la protección gástrica farmacológica respectiva ya que debe tomarse en cuenta que el Micofenolato tiene interacciones con los inhibidores de la bomba de protones, por lo que la protección gástrica en esas situaciones debe realizarse con otros fármacos. En este caso debería pensarse en fármacos alternativos a los inhibidores de bomba de protones, ya que lo que se requiere es protección gástrica.

Al ser el Lupus Eritematoso Sistémico y la Nefropatía Lúpica patologías con numerosos y complejos tratamientos, se hizo una revisión documental de los posibles fármacos utilizados en ambas enfermedades, puesto que es importante dar a conocer si en esta población que es polimedicada podría presentarse algún tipo de interacción que pueda ocasionar un perjuicio en la salud de la misma. Dentro de las interacciones que es posible que se presenten están las descritas a continuación:

##### **Alopurinol:**

**Ciclofosfamida + alopurinol:** algunos datos sugieren que la incidencia de depresión grave de médula ósea causada por la Ciclofosfamida puede incrementarse con el alopurinol, sin embargo esto **no** ha sido confirmado mediante estudios comparativos. El alopurinol prolonga la semivida de la ciclofosfamida e incrementa la concentración de sus metabolitos citotóxicos. En un estudio epidemiológico retrospectivo, durante 4 años, se observó que pacientes que recibieron Ciclofosfamida más alopurinol, hubo una incidencia de mielodepresión grave del 57.7 % en

tanto que en los pacientes a los que no se les administró el alopurinol fue de 18.8%. Un estudio farmacocinético mostró que pacientes que recibían dosis de 600 mg/día de alopurinol, la concentración de los metabolitos citotóxicos de la Ciclofosfamida aumentó una media de 37.5%. En otro estudio farmacocinético mostró que la semivida de la Ciclofosfamida fue más de dos veces mayor en pacientes que recibían alopurinol en comparación con aquellos que no lo recibían. Por otro lado otro estudio documentó que aunque el pretratamiento con alopurinol incrementa la semivida de la Ciclofosfamida, al actividad alquilante en plasma y la excreción en orina del metabolito y de la ciclofosfamida no se alteraron. Otro estudio comparativo no logró confirmar que el alopurinol incrementara la toxicidad de la Ciclofosfamida, además no se encontraron diferencias en los recuentos mínimos de glóbulos blancos ni de las plaquetas en pacientes con Ciclofosfamida y que recibían alopurinol y en los que no lo recibían.

La Ciclofosfamida es inactiva sin embargo, en el hígado se transforma en metabolitos citotóxicos. El alopurinol o su metabolito pueden inhibir la excreción renal o el metabolismo hepático de la Ciclofosfamida.

El alopurinol puede emplearse con seguridad para evitar la hiperuricemia con regímenes de quimioterapia, sin embargo hay que prestar atención si se da un incremento de la toxicidad por Ciclofosfamida si se da conjuntamente el alopurinol. (Baxter, 2010, p. 617). Según lo descrito anteriormente debe vigilarse a aquellos pacientes que reciben de manera concomitante ciclofosfamida y alopurinol, ya que se han manifestado casos donde su uso en conjunto aumenta la toxicidad de la ciclofosfamida y como se ha dado a conocer éste es un fármaco que presenta una toxicidad importante.

**Micofenolato + Alopurinol:** en un estudio realizado, donde se administró Micofenolato en conjunto con Alopurinol, se observó una significativa reducción de la uricemia, sin efecto alguno adverso sobre los recuentos de leucocitos. No se han observado interacciones entre estos dos fármacos. (Baxter, 2010, p.1138). Con esta combinación de fármacos pareciera que no hay problema con la administración en conjunto.

## Corticosteroides

**Ciclofosfamida + corticosteroides.** La Ciclofosfamida y la ifosfamida son profármacos que a través del metabolismo hepático, producen metabolitos activos e inactivos neurotóxicos y además pueden activar su propio metabolismo. Los corticosteroides son inductores de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P-450. Se cree que esta subfamilia está implicada en la producción de metabolitos inactivos neurotóxicos de la Ciclofosfamida, mientras que en la ifosfamida cataliza la formación tanto de metabolitos activos como de los inactivos neurotóxicos. Por lo tanto, podría esperarse que corticoides disminuyan la eficacia e incrementen la neurotoxicidad de la Ciclofosfamida. (Baxter, 2010, p. 620).

En un estudio realizado dosis únicas de prednisona inhibieron la activación metabólica de la Ciclofosfamida, mientras que otro estudio sólo mencionó que una única dosis masiva de prednisona administrada justo antes de la Ciclofosfamida no inhibía el metabolismo de ésta. El tratamiento a largo plazo con prednisona aumentó el índice de activación de la Ciclofosfamida en el primer estudio; por el contrario otro estudio llevado a cabo en 7 pacientes a quienes se les administró 1mg/kg /diario de prednisona y 600 mg/m<sup>2</sup> de Ciclofosfamida vía intravenosa cada 3 semana durante 6 ciclos, mostró que el área bajo la curva de la Ciclofosfamida había aumentado significativamente mientras que la de sus metabolitos activos había disminuido de manera significativa. (Baxter, 2010, p. 620). Según la afirmación anterior no sería recomendado una administración en conjunto de éstos dos fármacos, sin embargo se ha demostrado que cualquiera de los fármacos en estudio para el tratamiento de la nefropatía lúpica,(ciclofosfamida o micofenolato) tanto en la inducción como en el mantenimiento, siempre es asociado a dosis de corticosteroides, notándose así que ésta interacción no ha sido tomada en cuenta, aunque es posible que se prefiera este esquema, aún con la interacción que pueda generarse.

No se encontró documentación sobre posibles interacciones entre el micofenolato y los corticosteroides.

## **Azatioprina**

**Ciclofosfamida + Azatioprina.** Cuatro pacientes (dos de ellos con LES) desarrollaron lesiones hepáticas cuando se les administró Ciclofosfamida y 3 de ellos presentaron necrosis hepática. Todos ellos habían sido tratados anteriormente con Azatioprina y 2 de ellos habían recibido Ciclofosfamida con anterioridad sin presentar en apariencia daño hepático. Se sugirió que la Ciclofosfamida y la Azatioprina podrían haber interactuado. Sin embargo en un estudio retrospectivo en receptores de trasplante cardíaco, la sustitución de la Ciclofosfamida por Azatioprina se asoció con una mejoría en las pruebas de función hepática en 29 pacientes con una supuesta insuficiencia hepática inducida por la Azatioprina. (Baxter, 2010, p. 618). Lo importante de esta interacción es que hay que tomar en cuenta de que alguno de estos dos fármacos son empleados como inmunosupresores en la patología de estudio, debería tomarse en cuenta esta interacción cuando se quisiera sustituir uno por otro, además se evidenció que la azatioprina se asocia en mayor medida con la generación de daño hepático.

**Micofenolato + Azatioprina:** los fabricantes recomiendan que no se administren los fármacos de manera concomitante ya que no se han realizado estudios al respecto, además ambos fármacos podrían causar mielodipresión. (Baxter, 2010, p.1138). Se asocian ambos fármacos con la incidencia de un evento adverso común, por cuanto según los esquemas antes citados, no se administran en conjunto, si no que se opta por uno u otro.

## **Amiodarona**

**Ciclofosfamida + Amiodarona:** se produjo toxicidad pulmonar en pacientes que recibieron amiodarona tras estar en tratamiento con dosis elevadas de ciclofosfamida, de igual manera se dio toxicidad pulmonar en pacientes que recibieron Ciclofosfamida y estaban en

tratamiento con Amiodarona. Esta toxicidad pulmonar de ambos fármacos parece estar potenciada por el oxígeno, por lo cual se plantea que la combinación Ciclofosfamida y Amiodarona puede potenciar el estrés oxidativo generando toxicidad pulmonar; por lo tanto debe estarse atento a un posible aumento de la toxicidad pulmonar cuando se administren los dos fármacos en conjunto. (Baxter, 2010, p. 620) En casos donde el paciente requiera además tratamiento antiarrítmico, se debe considerar un fármaco diferente a la Amiodarona.

Con respecto a interacciones entre el micofenolato y la amiodarona, no se encontró información al respecto.

### **Benzodiazepinas**

**Ciclofosfamida + benzodiazepinas:** se ha indicado que las benzodiazepinas pueden incrementar la activación metabólica y la toxicidad de dosis elevadas de Ciclofosfamida. El Diazepam no altera la farmacocinética en dosis elevadas de Ciclofosfamida. El lorazepam se usa con frecuencia en casos de náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia, pero no existe evidencia de que haya incremento significativo en la toxicidad o una alteración en la eficacia de la Ciclofosfamida.

En estudios realizados a animales, se ha sugerido que las benzodiazepinas pueden inducir las enzimas hepáticas implicadas en la metabolización de la Ciclofosfamida en sus productos activos citotóxicos (Baxter, 2010, p. 619). Eventualmente un paciente con nefritis lúpica, podría requerir algún agente benzodiazepínico puesto que se sabe que la ansiedad y la depresión están presentes en mucha de esta población, por lo que el criterio riesgo- beneficio deberá ser tomado en cuenta ya que su uso concomitante estaría contraindicado.

En cuanto a posibles interacciones entre Micofenolato y Benzodiazepinas, en el libro de consulta no se encontró información al respecto.

## **Digoxina**

**Ciclofosfamida + Digoxina:** Los fármacos citotóxicos dañan la superficie del intestino y puede disminuir la absorción de la digoxina en la mucosa intestinal. Un estudio reveló que ciertos fármacos citotóxicos reducen en un 46 % la absorción de la digoxina administrada como comprimidos. Se cree que la disminución en la absorción de la digoxina se debe a daño producido en el epitelio intestinal al administrar citotóxicos. (Baxter, 2010, p. 930). Por lo tanto cuando un paciente con nefropatía lúpica requiera un medicamento para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, se le debería prescribir uno diferente a la digoxina.

En cuanto a posibles interacciones entre Micofenolato y Digoxina, en el libro de consulta no se encontró información al respecto.

## **Vacunas**

**Ciclofosfamida + vacunas:** Los inmunodepresores citotóxicos reducen la respuesta inmunológica del organismo, por lo que la efectividad de las vacunas se puede reducir y puede generarse una infección generalizada en pacientes inmunizados con vacunas vivas. Por lo cual debe de tenerse mucho cuidado al utilizar vacunas vivas para la inmunización de pacientes que están recibiendo inmunodepresores. (Baxter, 2010, p. 611). Este es otro caso representativo donde la evaluación del riesgo-beneficio debe ser aplicado para no producir un perjuicio a los pacientes afectados.

## **Antiácidos**

**Micofenolato + antiácidos:** el hidróxido de aluminio /magnesio reduce la absorción de Micofenolato. El estudio mostró que el área bajo la curva, se redujo en un 17% y que la concentración plasmática máxima se redujo en un 38%. En Estados Unidos, el fabricante afirma que puede administrarse antiácido de aluminio/ magnesio a pacientes que estén en tratamiento con Micofenolato, sin embargo no deben de administrarse de manera simultánea. Se plantea que una separación de dos horas entre cada fármaco sería suficiente para evitar la interacción. (Baxter, 2010, p. 1138). En los pacientes polimedicados son frecuentes los malestares estomacales debido a la gran cantidad de fármacos que deben de ingerir, por cuanto según lo indicado en el libro de consulta, no existe riesgo siempre y cuando no se den al mismo tiempo.

Para el dato de posible interacción entre antiácidos y ciclofosfamida, no se encontró información al respecto.

## **Anticonceptivos orales**

**Micofenolato + Anticonceptivos orales:** No han sido reportadas interacciones relevantes entre el Micofenolato y los anticonceptivos orales combinados, sin embargo los fabricantes aconsejan tomar otras medidas anticonceptivas además de los anticonceptivos hormonales. Los laboratorios fabricantes señalan que no existe una influencia clínicamente relevante del Micofenolato en la supresión de la ovulación con anticonceptivos orales. Se recomienda la utilización de un buen método anticonceptivo antes, durante y hasta 6 semanas posterior al retiro del tratamiento. (Baxter, 2010, p. 428) Debido a que el Micofenolato es considerado un fármaco que pudiera causar daño al feto, es requerido que antes, durante y hasta 6 semanas después de tomar este medicamento los pacientes utilicen anticonceptivos que sean altamente efectivos, debido al riesgo que implica.

No se encontró evidencia de interacción entre Ciclofosfamida y anticonceptivos orales, sin embargo, debido a que este fármaco es considerado teratógeno, siempre se recomienda el uso de

métodos anticonceptivos que sean muy efectivos, esto para evitar un embarazo y sus complicaciones asociadas.

## **Hierro**

**Micofenolato + Hierro:** un estudio demostró que la administración de hierro oral podría reducir la absorción del Micofenolato. Sin embargo otros estudios han señalado que no se da ningún efecto sobre la absorción de Micofenolato. En general no se produce una interacción significativa entre estos dos fármacos y su uso concomitante no interviene con el efecto inmunodepresor del Micofenolato. (Baxter, 2010, p. 1140). Uno de los problemas ligados al uso de inmunosupresores sea Micofenolato o Ciclofosfamida es la presencia de efectos adversos asociados a desórdenes hematológicos, dentro de los cuales la anemia es uno de ellos y para tratarla se da justamente hierro, lo que resulta ser muy positivo ya que al menos con Micofenolato no existen interacciones importantes.

Con respecto al uso en conjunto de hierro con Ciclofosfamida, no se encontró reporte de evidencia.

## **Metotrexate**

**Micofenolato + Metotrexato:** Se ha observado que la combinación Metotrexato y Micofenolato ha sido bien tolerada y no se han mostrado interacciones farmacocinéticas por lo cual no ha sido necesario el ajuste de dosis si se administran ambos fármacos. (Baxter, 2010, p. 1140). La afirmación anterior es muy importante debido a que gran cantidad de pacientes lúpicos reciben dosis semanales de metotrexato, sea vía oral o intramuscular, entonces pacientes con nefritis lúpica no tendrían necesidad de retirar ninguno de estos tratamientos, ni tampoco sería necesario el corregir dosis.

No se encontró evidencia de interacción entre Ciclofosfamida y metotrexato

## Sevelámero

**Micofenolato + Sevelámero:** este fármaco reduce de forma moderada las concentraciones del Micofenolato. En un estudio realizado se observó que una dosis única de sevelámero, redujo en un 25% el área bajo la curva del Micofenolato, en tanto que las dosis múltiples del sevelámero redujeron el área bajo la curva del Micofenolato en un 30%. Se cree que la interacción se debe a que el sevelámero reduce la absorción del Micofenolato. (Baxter, 2010, p. 1141). El sevelámero es un fármaco utilizado para controlar los niveles altos de fósforo en la sangre en pacientes que presentan insuficiencia renal crónica, el Micofenolato se usa para tratar la nefritis lúpica, se busca que esta nefritis no llegue a una insuficiencia renal crónica, además de que los fármacos no pueden usarse en conjunto, de ahí la importancia de un buen manejo en el tratamiento de la NL.

No se encontró evidencia de interacción entre Ciclofosfamida y sevelámero.

Tabla 14. Resumen de interacciones

Otros fármacos	Ciclofosfamida	Micofenolato
Corticosteroides	Disminuyen la eficacia de la Ciclofosfamida	No se encontró información al respecto
Alopurinol	Inhibe la excreción renal de la Ciclofosfamida	No hay interacciones
Azatioprina	Se asocia a daño hepático	No deben de usarse en conjunto (uno u otro)
Amiodarona	Se presenta toxicidad pulmonar	No se encontró información al respecto
Benzodiazepinas	Genera metabolitos citotóxicos	No se encontró información al respecto
Digoxina	El uso en conjunto disminuye la absorción de digoxina	No se encontró información al respecto

Vacunas vivas	Las vacunas ven reducida su efectividad	No se encontró información al respecto
Antiácidos	No se encontró información al respecto	No deben darse de manera simultánea (2 h diferencia)
Anticonceptivos orales	Debe usarse método anticonceptivo efectivo	Debe usarse método anticonceptivo efectivo
Hierro	No se encontró información al respecto	No hay interacciones
Metotrexato	No se encontró información al respecto	No hay evidencia de que existan interacciones
Sevélamero	No se encontró información al respecto	Se ve disminuida la absorción

Además de la terapia con inmunodepresores, como se muestra en la Figura 10, a los pacientes con nefropatía lúpica, se les asocia a su tratamiento siempre algún fármaco esteroideo, se sabe también que esta terapia conjunta, logra bajar los niveles de defensas del organismo, por tal motivo es muy frecuente la prescripción de vacunas, razón por la cual parece importante la adición de la posible interacción entre las vacunas y corticosteroides.

### **Corticosteroides más vacunas vivas.**

Los pacientes que son inmunizados con vacunas vivas mientras se les administra dosis inmunodepresoras de corticosteroides podrían desarrollar infecciones generalizadas con posible riesgo para la vida.

El uso de corticosteroides puede reducir el número de linfocitos circulantes y deprimir la respuesta inmunitaria normal, por lo que la inmunización concomitante con vacunas vivas podría conducir a una infección generalizada. Se ha sugerido que la prednisona en dosis superiores a 10-15 mg/día deprimirá la respuesta inmunitaria. Pacientes que estuvieron en tratamiento con

prednisona, desarrollaron una infección vacunal generalizada al administrárseles la vacuna contra la viruela; sin embargo este problema puede controlarse con inmunoglobulinas para proporcionar cobertura frente a una infección general mientras se desarrolla inmunidad, lo cual se ha usado con éxito en pacientes dependientes de esteroides a quienes se les debe vacunar contra la viruela. Los principios aplicados a la viruela pueden en general ser aplicables a otras vacunas vivas atenuadas, por ejemplo sarampión, parotiditis, rubéola, poliomelitis, BCG, pero no parece que se hayan realizado estudios para establecer su seguridad. En términos generales se acepta que a los pacientes en tratamiento con inmunosupresores, no se les debería administrar vacunas vivas, pero pueden utilizarse vacunas inactivadas. (Baxter, 2010, p. 1133)

La inmunodepresión producida por los fármacos disminuye la capacidad del organismo para responder inmunológicamente a la vacunación. Se recomienda que:

En el caso de las vacunas vivas: los pacientes tratados con fármacos inmunodepresores como la ciclosporina, el metotrexato, la Ciclofosfamida, la leflunomida, y los inhibidores de la citosina no deben recibir vacunas durante el tratamiento y hasta 6 meses después de interrumpido, puesto que éstas pueden provocar infecciones graves o muerte.

En el caso de vacunas inactivas: lo ideal es administrarlas 2 semanas antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor.

La proporción de pacientes que desarrollan títulos protectores de anticuerpos con las vacunas a menudo está reducida en pacientes tratados con inmunodepresores, sin embargo, para pacientes inmunodeprimidos farmacológicamente, la vacuna antigripal se recomienda activamente, al igual que la vacuna antineumocócica. Al administrar una vacuna lo prudente sería controlar la respuesta, ya que podrían considerarse otras medidas profilácticas cuando ésta se considere inadecuada. (Baxter, 2010, p. 1133)

## CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### Conclusiones

Después de realizado el análisis de los resultados, después de documentar lo que hasta el momento se ha podido evaluar en cuanto a la eficacia presentada para lograr remisiones parciales o completas de la enfermedad, además de exponer las reacciones adversas que con cada fármaco se presentan con mayor frecuencia y luego de determinar que posibles interacciones pueden darse en los pacientes que reciben alguno de éstos fármacos, se llega a las siguientes conclusiones.

- El compromiso renal es muy frecuente en pacientes con LES, además está asociado a un mal pronóstico ya que en muchos pacientes tiene una mala evolución y por consiguiente puede llegar a desarrollar insuficiencia renal crónica terminal y consecuentemente se produce la muerte.
- Posterior a la revisión bibliográfica realizada se puede concluir que la NL presenta una manifestación similar a la de otras glomerulopatías y una biopsia renal para su detección está siempre indicada cuando se sospecha la existencia de compromiso nefrótico.
- Hasta hace pocos años el tratamiento convencional, consistía en la administración intravenosa de Ciclofosfamida durante un período de tiempo prolongado. Sin embargo este tratamiento aunque era considerado eficaz, presentaba gran número de efectos adversos, además de frecuentes recidivas de los problemas renales.
- Al realizar el presente estudio, se concluye que en la actualidad existen únicamente dos esquemas, los cuales han sido aceptados para el tratamiento de la remisión de esta enfermedad: el esquema del NIH y la pauta europea del ELNT. Sin embargo, cuál esquema utilizar depende de muchos factores asociados al paciente de manera individual.

- Se puede concluir que para poder valorar la eficacia terapéutica entre el Micofenolato y la Ciclofosfamida en el tratamiento de la NL, debería tomarse en cuenta el tipo de lesión histológica, el cuadro clínico, el grado de actividad y cronicidad, la presencia de compromiso extrarrenal, la edad, las comorbilidades, las preferencias y voluntad del paciente.
- Al realizar la revisión de los mecanismos de acción de los fármacos en estudio, se puede entender por qué el ácido Micofenólico se puede utilizar en el tratamiento de las manifestaciones extrarenales en el LES.
- En la misma línea, se puede indicar que aun no existe una guía definitiva para el manejo de la nefropatía lúpica, idealmente se persigue el objetivo de que ningún paciente desarrolle una insuficiencia renal crónica terminal.
- Hasta hace unos años atrás, se consideraba que la Ciclofosfamida en bolos intravenosos, constituía la primera opción terapéutica ante una nefritis lúpica, hoy día, debido al auge de muchos otros fármacos, se abren las opciones medicamentosas, dentro de las cuales destaca el Ácido Micofenólico.
- Una de las ventajas que presenta el Ácido Micofenólico, en comparación con la Ciclofosfamida, es el de contar con un mejor perfil en cuanto a menor toxicidad y mejor tolerancia.
- De igual manera, en la actualidad se considera que el Ácido Micofenólico ha resultado ser una terapia efectiva, tanto en el tratamiento de inducción como en el de mantenimiento de la nefritis lúpica, además ha sido utilizado para tratar las manifestaciones extrarenales del LES, esto de acuerdo a que se han demostrado en la mayoría de los estudios, beneficios clínicos por parte de este fármaco, así como la presencia de menores efectos colaterales que la terapia basada en la administración de Ciclofosfamida intravenosa.

- Al ser el Micofenolato un fármaco de uso más reciente en comparación con la Ciclofosfamida, se necesita mayor cantidad de estudios, con mayor número de pacientes y en etapas más tempranas de la enfermedad para darle valor como primera opción de tratamiento en la NL y por consiguiente llegar a una verdadera conclusión sobre su efectividad.
- De acuerdo a la documentación revisada para el presente estudio, en su mayoría coincide a la hora de señalar que luego del tratamiento de inducción con ciclofosfamida o Micofenolato, la respuesta terapéutica es similar, debido a que existen porcentajes de remisión muy comparables con ambos fármacos.
- Si bien es cierto la eficacia de estos dos fármacos es comparable en cuanto a la supervivencia de los pacientes, se observa una significativa diferencia en cuanto a los efectos adversos que presentan ambas terapias, siendo menos probable que se presenten en aquellos pacientes tratados con Micofenolato.
- Según los datos estadísticos analizados para el presente trabajo, un porcentaje de aproximadamente el 20% de los pacientes con nefritis lúpica, no consiguen una respuesta con los esquemas terapéuticos utilizados actualmente. Es por esto que existen múltiples alternativas creadas con el propósito de lograr la remisión de esta enfermedad, sin embargo no se cuenta con los estudios suficientes para poder concluir sobre la eficacia y seguridad de los mismos.

## Recomendaciones

- Es necesaria una mayor cantidad de ensayos clínicos, estos con un mayor tiempo de seguimiento y un mayor análisis, para llegar a dictaminar cuál de los esquemas utilizados sería el más recomendado, ya que hasta el momento los resultados no demuestran superioridad significativa de ninguna de las terapias utilizadas.
- A la Caja Costarricense de Seguro Social, se recomienda ofrecer una atención adecuada para el control de la enfermedad mediante el empleo de los esquemas farmacológicos y de acuerdo con las necesidades individuales de cada uno de estos pacientes, esto debido a que aun no se ha establecido cuál debe ser el esquema terapéutico óptimo de la nefropatía lúpica, a la fecha el principal objetivo a largo plazo de los pacientes con esta enfermedad, debe ser el control de la enfermedad en sí, la manifestación de los mínimos efectos secundarios, y los posibles factores de riesgo latentes.
- Se recomienda a los centros de enseñanza superior (Universidades) públicas y privadas, realizar un adecuado proceso de formación de los profesionales en salud, así como, que el ente regulador en el país como es en este caso el Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica, velen por que estos profesionales dispongan de las herramientas para la realización de la valoración oportuna, precisa y de calidad de los pacientes, ya que resulta necesario que los profesionales de la salud realicen un diagnóstico temprano de la enfermedad para que la evolución de la misma no llegue a complicaciones más severas y así contribuir a una mejor calidad de vida.
- Se recomienda que los profesionales en salud tanto médicos como farmacéuticos, analicen caso por caso para así contar con un mejor criterio en la toma de decisión para un abordaje correcto de la enfermedad en cada paciente, y que este se base en los esquemas terapéuticos existentes.

- Se recomienda a la Caja Costarricense de Seguro Social, al Ministerio de Salud y a los profesionales de salud en general, para que dentro de la atención de los pacientes diagnosticados con NL, se considere un abordaje educativo en cuanto a estilos de vida saludables (alimentación adecuada, supresión del tabaco y alcohol, control de peso, manejo de presión arterial, entre otros) para así contribuir en su calidad de vida y que no solo se enfoquen en la atención farmacológica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Baxter, K. (2010) Stockley Interacciones farmacológicas. Barcelona, Pharma Editores
- Calvo, J. y Méndez A. (2013). Evolución de los pacientes con Nefritis Lúpica Proliferativa en el Servicio de Reumatología del Hospital San Juan de Dios que completaron tratamiento de 2 años hasta Diciembre de 2010. Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR- HSJD, 3(5), 27-32.
- Daza, L., Pérez, S., Velasco, U. y Hernández, M. (2006). Micofenolato de mofetilo en nefritis lúpica refractaria a ciclofosfamida intravenosa. Reumatología Clínica, 2 (5), 247-250.
- Dussol, B. (2015). Nefropatías glomerulares: orientación diagnóstica y evolución. EMC-Tratado de medicina, 19(4), 1-11.
- Enriquez-Mejía, M.G. (2013) Fisiopatología del lupus eritematoso sistémico. Revista de Medicina e Investigación, 1(1), 8-16.
- Fernández, J.L., Pinto, J.A., Willish, A. y Galdo, F. (2005). Inmunomoduladores de empleo en enfermedades reumatológicas. Ciclofosfamida. Micofenolato. Talidomida. Antipalúdicos. Medicine, 9(29), 1910-1916.
- Gadakchi, L. et al. (2018). Efficacy and Safety of Mycophenolate Mofetil Versus Intravenous Pulse Cyclophosphamide as Induction Therapy in Proliferative Lupus Nephritis. Iranian Journal of Kidney Diseases, 12(5), 288–292
- García, V., Vargas, J. y García, H. (2005). Respuesta a los diferentes esquemas terapéuticos empleados en el tratamiento de la nefropatía lúpica. AMC,47(3) 126-132.
- Gil, F., Cervero, M., Torres, R. y Jurdado, J. (2006). Ciclossporina A en el tratamiento de la nefropatía lúpica resistente a Ciclofosfamida y a Micofenolato. Revista Clínica Española, 206(9), 464-465.
- Hernández, R., Fernández, C. y Baptista, P. (2014) Metodología de la investigación, México: McGraw Hill.

- Hilal-Dandan, R. y Brunton, L. (2014). Goodman y Gilman Manual de farmacología y terapéutica. México: McGraw-Hill
- Koo, H. et al. (2011). The effects of cyclophosphamide and mycophenolate on end-stage renal disease and death of lupus nephritis. *Lupus*, 20(13), 1442–1449.
- Kumar, V., Abbas, A. y Fausto, N. (2008). Robbins Y Cotran. Patología estructural y funcional. España: Elsevier-Saunders
- Longo, D., Fauci, A., Kasper, D., Hauser, S., Jameson, J. y Loscalzo, J. (2012). Harrison Principios de Medicina Interna. México. McGrawHill.
- Ministerio de Salud. Guía Clínica AUGE Lupus Eritematoso Sistémico, Santiago: MINSAL 2013.
- Páez, H., Libardo, E., Rodríguez, V. y Quintana, G. (2014). Micofenolato o Tacrolinus comparado con ciclofosfamida en el tratamiento de nefritis lúpica: revisión sistemática y metaanálisis. *Revista Colombiana de Reumatología*. 214-225.
- Pérez, A., Ruiz, L., Moruno, H. y Hernández, A. (2013). Lupus Eritematoso Sistémico. *Medicine*, 11(32), 1966-1974.
- Pinto, L. (2014). Nefropatía lúpica. Artículo de revisión. *Revista Colombiana de Nefrología*, 1(2), 104-117.
- Ramírez, J., Cejas, P., Rubio, E., Povedano, J. y García, A. (2008). Tratamiento de inducción en la nefritis lúpica tipo IV. *Seminario de la fundación Española de Reumatología*, 9 (2), 105-110.
- Rivera, F., Romera, S., González-López LM. y Vozmediano, C. (2017). Nefropatía Lúpica. Sección de Nefrología y Anatomía Patológica. Hospital General Universitario de Ciudad Real.
- Ruiz-Irastorza, G. et al. (2012). Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. *Revista Nefrología. Órgano oficial de la Sociedad Española de Nefrología*, 32(1), 1-35.
- Sahay, M., Saivani, Y., Ismal, K. y Vali, P. (2018). Mycophenolate versus Cyclophosphamide for Lupus Nephritis. *Journal of Nephrology*, 28(1), 35–40
- Sánchez, S., Barajas, G., Ramírez, E., Moreno, A. y Barboza, Y. (2004) Lupus eritematoso: enfermedad autoinmune sistémica y órgano específica. *Revista Biomed*, 15(3), 173-180.

- Savio, V., Alba, P. y Babini, A. (2012). Utilidad del Micofenolato de Mofetilo en la Nefritis Lúpica: Revista de la Facultad de Ciencias Médicas. 219-223.
- Silva, L., Andréu, J. y Ginzler, E. (2008). Tratamiento de la nefritis lúpica. Reumatología Clínica, 4(4), 140-151.
- Silvariño, R., Ottati, G. y Noboa, O. (2015). Nefropatía lúpica. Revista Médica Uruguaya, 31(1) 64-78.
- Trujillo, M., Rúa, F., Ruiz, G., Pego, J., Sabio, J. y Serrano, P. (2016). Guía práctica clínica para el lupus eritematoso sistémico: recomendaciones para el abordaje clínico general. Medicina Clínica (Barcelona), 146(9), 413.e1-413.e14.
- Vargas, J., Moreira, C., Nuñez, K. y Nuñez M. (2010) Causas de muerte en pacientes con lupus eritematoso sistémico en el Hospital México de 1989 a 2004. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica LXVII (594), 337-343.
- Waldman, M., y Appel, GB. (2006). Actualización sobre el tratamiento de la Nefritis Lúpica. International Society of Nephrology. 119-128.
- Watnick, S. y Dirks, T. (2017). Diagnóstico clínico y tratamiento: Nefropatías. 73-74.
- Zampeli, E., Klinman, D., Gershwin, M. y Moutsopoulos, H. (2017). A comprehensive evaluation for the treatment of lupus nephritis. Journal of Autoimmunity, 1-10.