



UNIVERSIDAD DE CUENCA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

**EFICACIA DEL RITUXIMAB CON BASE EN LOS VALORES DE
PROTEINURIA Y CLEARANCE DE CREATININA EN PACIENTES CON
NEFRITIS LUPICA EN EL HOSPITAL JOSE CARRASCO ARTEAGA
DURANTE EL AÑO 2018.**

Proyecto de investigación
previo a la obtención de
título de Médico

Autores:

Miriam Gabriela Méndez Quizhpi
CI: 0105910822
gabymendez1894@gmail.com

Alex Andrés Betancourt Maldonado
CI: 1150026019
alexbetancourt7@gmail.com

Directora:

Dra. Sonia Catalina Rivera González
Nefróloga - Internista
CI: 0104235890

CUENCA – ECUADOR

29 - JUNIO - 2021



RESUMEN

Antecedentes: la Nefritis Lúpica es una complicación común y grave del lupus eritematoso sistémico. La terapia está basada en inmunosupresores y glucocorticoides recientemente se ha planteado como tratamiento factible al Rituximab, pero el nivel de evidencia sobre su eficacia es limitado.

Objetivo: evaluar la eficacia del Rituximab con base en los valores de proteinuria y clearance de creatinina en pacientes con Nefritis Lúpica (CIE.M: 321) en el Hospital José Carrasco Arteaga durante el año 2018.

Método y materiales: estudio descriptivo, observacional y retrospectivo de pacientes con Nefritis Lúpica tratados con Rituximab durante el año 2018. Se evaluó la eficacia del Rituximab al comparar los valores de clearance de creatinina y proteinuria antes y después del tratamiento además las características demográficas. Para recolectar los datos se utilizó un formulario específicamente diseñado, se procesó y analizó mediante el software SPSS versión 25, los resultados se presentan en tablas de frecuencias, porcentajes, medios, desvío estándar, gráficos de barras para su mejor visualización y la prueba de rangos de signo de Wilcoxon.

Resultados: se estudió 28 pacientes con Nefritis Lúpica, el 78,6% son mujeres, con una mediana de edad de 38,3 años, el 35,7% de las personas en estudio presenta nefritis lúpica membranosa (clase V). Al comparar con la prueba de Wilcoxon se evidenció en los valores de clearance de creatinina y creatinina variaciones no significativas a los tres, seis, nueve y doce meses, en cambio, los valores de proteinuria de 24 horas se manifestaron significativamente más bajos a partir de la administración de Rituximab, desde el tercer mes se advierte cambios significativos que se mantienen a los seis, nueve y 12 meses.

Conclusión: el Rituximab como parte del tratamiento de la Nefritis Lúpica demostró efecto estabilizador en los valores de clearance de creatinina y creatinina, es decir, sin progresión de la enfermedad, pero demostró mejoría de la proteinuria de 24 horas.

Palabras Clave: Nefritis Lúpica. Rituximab. Proteinuria. Clearance de Creatinina.



ABSTRACT

Background: the lupus nephritis is a common complication and serious of systemic erythematosus. The therapy is based on immunosuppressant and glucocorticoids. Currently have been planted like feasible treatment to Rituximab. But the level of evidence about its efficacy is limited.

Objective: evaluate the efficacy of Rituximab base on the values of proteinuria and clearance of creatinine in patients, who have lupus nephritis (CIE, M:321) at the Jose Carrasco Arteaga Hospital during 2018.

Method and Materials: a descriptive, observational, and retrospective study. The data used was from patients who have lupus nephritis who used Rituximab. It was carried out during 2018. We evaluated the efficacy of Rituximab when we compared the values of clearance of creatinine and proteinuria. We did it before and after treatment. Also, we evaluated the demographics' characteristics. To collect data, we used a survey specifically designed. We processed and analyzed through the software SPSS version 25. The results show in frequency charts, percentages, averages, standard deviation, bar graphs for better visualization and we used the sing rank test from Wilcoxon.

Results: we studied twenty-eight patients with lupus nephritis as samples. The 78,6% are women, with an average age of 38,36 years. The 35,7% of people researching show membranous lupus nephritis (class V). When we compare the sing rank test from Wilcoxon. We realized the values of clearance of creatinine and creatinine non-significant variations. These variations were at three, six, nine, and twelve months. It means the levels are the same in the previous situation as in the later values. However, the proteinuria's values of 24 hours revealed significantly lower from administer of Rituximab. In the third month evidence significant changes, which stay in six, nine, and twelve months.

Conclusion: The Rituximab like part of treatment of lupus nephritis. It showed a stabilizing effect in the values of clearance o creatinine and creatinine. Meaning without progression in the illness but proteinuria demonstrated an improvement in 24 hours.

Key words: Lupus Nephritis. Rituximab. Proteinuria. Creatinine Clearance.



INDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
AGRADECIMIENTO	11
DEDICATORIA	12
DEDICATORIA	13
CAPITULO 1	14
1. INTRODUCCION	14
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
1.2 JUSTIFICACIÓN	16
CAPITULO II	17
2. FUNDAMENTO TEÓRICO	17
2.1 Antecedentes	17
2.2 Definición	18
2.3 Nefritis Lúpica	19
2.4 Patogenia	20
2.5 Diagnóstico.....	21
2.6 Biopsia renal.....	22
2.8 Clasificación de la Nefritis Lúpica	22
2.9 Tratamiento.....	23
2.10 Valoración clínica.	26
2.11 Rituximab en Nefritis Lúpica.....	27
CAPITULO III	30
3. OBJETIVOS.....	30
3.1 Objetivo general	30
3.2 Objetivos específicos.....	30
CAPITULO IV	30
4. DISEÑO METODOLOGICO	30
4.1 Diseño del estudio:.....	30
4.2 Área de estudio:	30
4.3 Universo y muestra:	30



4.4 Criterios de inclusión y exclusión	31
4.5 Variables.....	31
4.6 Métodos, técnicas e instrumentos	32
4.7 Procedimientos	32
4.8 Plan de tabulación y análisis.....	33
4.9 Aspectos éticos.....	33
CAPITULO V	34
5. RESULTADOS Y ANÁLISIS	34
5.1 Características demográficas del grupo de estudio.....	34
5.2 Comparativa de valores previos y posteriores a la terapia con Rituximab.	36
CAPITULO VI	43
6. DISCUSIÓN	43
CAPITULO VI	46
7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	46
7.1 CONCLUSIONES	46
7.2 RECOMENDACIONES	47
CAPÍTULO VIII	48
8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	48
CAPÍTULO IX	51
9. ANEXOS	51
9.1 ANEXO 1. Operalización de variables.	51
9.2 ANEXO 2. Formulario de recolección de datos.	53



Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

Miriam Gabriela Méndez Quizhpi en calidad de autor/a y titular de los derechos morales y patrimoniales del proyecto de investigación “**EFICACIA DEL RITUXIMAB CON BASE EN LOS VALORES DE PROTEINURIA Y CLEARANCE DE CREATININA EN PACIENTES CON NEFRITIS LUPICA EN EL HOSPITAL JOSE CARRASCO ARTEAGA DURANTE EL AÑO 2018.**”, de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 29 de junio de 2021.

Miriam Gabriela Méndez Quizhpi



Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

Alex Andrés Betancourt Maldonado en calidad de autor/a y titular de los derechos morales y patrimoniales del proyecto de investigación “**EFICACIA DEL RITUXIMAB CON BASE EN LOS VALORES DE PROTEINURIA Y CLEARANCE DE CREATININA EN PACIENTES CON NEFRITIS LUPICA EN EL HOSPITAL JOSE CARRASCO ARTEAGA DURANTE EL AÑO 2018.**” de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 29 de junio de 2021.



Alex Andrés Betancourt Maldonado

CI: 1150026019



Cláusula de Propiedad Intelectual

Miriam Gabriela Méndez Quizhpi, autor/a del proyecto de investigación **“EFICACIA DEL RITUXIMAB CON BASE EN LOS VALORES DE PROTEINURIA Y CLEARANCE DE CREATININA EN PACIENTES CON NEFRITIS LUPICA EN EL HOSPITAL JOSE CARRASCO ARTEAGA DURANTE EL AÑO 2018.”**, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor/a.

Cuenca, 29 de junio de 2021.

Miriam Gabriela Méndez Quizhpi

CI: 0105910822



Cláusula de Propiedad Intelectual

Alex Andrés Betancourt Maldonado, autor/a del proyecto de investigación **“EFICACIA DEL RITUXIMAB CON BASE EN LOS VALORES DE PROTEINURIA Y CLEARANCE DE CREATININA EN PACIENTES CON NEFRITIS LUPICA EN EL HOSPITAL JOSE CARRASCO ARTEAGA DURANTE EL AÑO 2018.”**, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor/a.

Cuenca, 29 de junio de 2021.



Alex Andrés Betancourt Maldonado

CI: 1150026019



DECLARACIÓN DE NO CONFLICTO DE INTERESES

Yo, Miriam Gabriela Méndez Quizhpi, con CI: 0105910822, autora del proyecto de investigación **“EFICACIA DEL RITUXIMAB CON BASE EN LOS VALORES DE PROTEINURIA Y CLEARANCE DE CREATININA EN PACIENTES CON NEFRITIS LUPICA EN EL HOSPITAL JOSE CARRASCO ARTEAGA DURANTE EL AÑO 2018.”**, declaro no tener ningún tipo de conflicto de interés, ni ninguna relación económica, personal, política, interés financiero, ni académico que pueda influir en nuestro juicio. Declaro, además, no haber recibido ningún tipo de beneficio monetario, bienes ni subsidios de alguna fuente que pudiera tener interés en los resultados de esta investigación.

Manifiesto que se encuentra con la correspondiente aprobación para la realización de este proyecto de investigación por los departamentos pertinentes.

Miriam Gabriela Méndez Quizhpi

CI: 0105910822



DECLARACIÓN DE NO CONFLICTO DE INTERESES

Yo, Alex Andrés Betancourt Maldonado, con CI: 1150026019, autor del proyecto de investigación **“EFICACIA DEL RITUXIMAB CON BASE EN LOS VALORES DE PROTEINURIA Y CLEARANCE DE CREATININA EN PACIENTES CON NEFRITIS LUPICA EN EL HOSPITAL JOSE CARRASCO ARTEAGA DURANTE EL AÑO 2018.”**, declaro no tener ningún tipo de conflicto de interés, ni ninguna relación económica, personal, política, interés financiero, ni académico que pueda influir en nuestro juicio. Declaro, además, no haber recibido ningún tipo de beneficio monetario, bienes ni subsidios de alguna fuente que pudiera tener interés en los resultados de esta investigación.

Manifiesto que se encuentra con la correspondiente aprobación para la realización de este proyecto de investigación por los departamentos pertinentes.



Alex Andrés Betancourt Maldonado

CI: 1150026019



AGRADECIMIENTO

Agradecemos a nuestra alma máter Universidad de Cuenca, por permitirnos prepararnos profesionalmente, a nuestros docentes de la carrera de medicina por su paciencia, apoyo y dedicación al impartirnos sus conocimientos en nuestra formación académica.

A la Dra. Catalina Rivera, nuestra directora de tesis, quien con su apoyo, conocimiento y tiempo permitió que a pesar de las dificultades este proyecto de investigación se materialice.

Finalmente, al Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga quien nos abrió las puertas para dar lugar a este proyecto de investigación.

Méndez Quizhpi Miriam Gabriela
Betancourt Maldonado Alex Andrés



DEDICATORIA

En primer lugar, a Dios quien me ha brindado la fuerza y sabiduría necesaria para llegar a esta etapa importante de mi formación profesional.

A mis padres Luis y María quienes toda la vida han estado presentes con sus palabras de apoyo, gracias a su entrega diaria para que no me falte nada, cada consejo en el momento oportuno, incondicionales en los buenos y malos momentos, siempre han sido mi ejemplo a seguir me han demostrado que cada obstáculo representa más ganas para salir adelante.

A mis hermanas Verónica y Doménica con quienes he podido compartir cada día de este largo camino, han sido mi apoyo, fuerza, mis amigas incondicionales y confidentes.

A mis abuelitas, siempre con sus consejos, cariño, paciencia y ejemplo de buenas personas.

A mis tíos Fausto y Sergio quienes a la distancia siempre han estado presente apoyándome en cada una de mis etapas para cumplir con mis metas.

Por último y no menos importante a mis queridos amigos que hicieron de este camino más divertido, gracias a Alex, mi compañero de tesis por el apoyo en este proyecto.

Méndez Quizhpi Miriam Gabriela



DEDICATORIA

A Dios y a mis padres, José y Luisa, en ellos encontré la fortaleza para seguir adelante y no desistir en mi carrera, por su ejemplo de perseverancia, esfuerzo y que con su amor incondicional han impulsado la consecución de este tan anhelado sueño.

A mis hermanos, amigos y docentes, los cuales me brindaron apoyo y conocimiento a lo largo de mis estudios, a todos ellos gracias por ser parte esencial de lo que he anhelado cumplir.

Betancourt Maldonado Alex Andrés



CAPITULO 1

1. INTRODUCCION

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, crónica que afecta a diferentes órganos, entre ellos y de los más afectados está en el sistema renal convirtiéndose en una complicación grave; denomina Nefritis Lúpica (NL) con una prevalencia en más del 30 % de los pacientes con LES, la causa se desconoce y afecta preferentemente a mujeres en edad fértil, pero puede aparecer a cualquier edad, independientemente de la raza. Su presencia incrementa la mortalidad y morbilidad en los pacientes con LES, particularmente por el riesgo de trascender a enfermedad renal crónica, ameritando tratamiento de reemplazo renal aproximadamente en un 25% de los pacientes. (1)

En Estados Unidos el 30% de los pacientes con LES evolucionan a manifestaciones clínicas de nefritis en el momento del diagnóstico, y de estos entre el 50% y 60% lo desarrollan durante los primeros 10 años de la enfermedad, existe una prevalencia entre el 5 y 10% más significativa en afroamericanos e hispanos en comparación con la raza blanca, ser hombre es un factor de riesgo mayor para desarrollar Nefritis Lúpica (H/M: 47,85 / 30,91%, $P < 0,001$) además de los adultos jóvenes ($P < 0,001$). (2) (3)

En la actualidad el tratamiento farmacológico de la Nefritis Lúpica se diferencia en dos fases, una de inducción y la otra de mantenimiento. El Colegio Americano de Reumatología aconseja el uso de micofenolato mofetil o ciclofosfamida intravenosa juntamente con la terapia de glucocorticoides como terapia de inducción, para la fase de mantenimiento se usa micofenolato mofetil o azatioprina, tomando en cuenta que la elección del medicamento debe ser individualizado para cada paciente. (3)

Debido a la resistencia al tratamiento de inducción y las recidivas durante el mismo se han considerado nuevas estrategias terapéuticas como Rituximab (nivel de evidencia C), tratamiento de tercera línea especialmente indicado ante la presencia de Nefritis Lúpica proliferativa focal o difusa ya que sus presentaciones clínicas son agresivas. (3)



Debido a los pocos estudios encontrados en el ámbito local se eligió dicho problema como tema de investigación con la intención de ampliar los conocimientos sobre el mismo y aportar datos relevantes en su entendimiento

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune crónica que afecta principalmente al sistema renal ocasionando una complicación grave denominada Nefritis Lúpica, (NL) de curso progresivo y devastador, de allí la importancia del tratamiento oportuno, ya que puede ocasionar enfermedad renal crónica en un lapso de 5 a 10 años. Los pacientes que padecen la enfermedad deben someterse a diversos tratamientos que incluyen una fase de inducción y una de mantenimiento para ello se emplea diferentes fármacos como glucocorticoides, ciclofosfamida, micofenolato y en casos refractarios el uso de terapia biológica con Rituximab.

Existen diferentes efectos adversos con el uso de glucocorticoides a altas dosis como las infecciones por la inmunodepresión, además de esto no detienen la progresión de la enfermedad. La ciclofosfamida ha evidenciado varios efectos adversos como insuficiencia ovárica, incrementa el riesgo de desarrollar tumores malignos entre otras. Zhang y colaboradores (1) encontraron que el uso de dosis altas de ciclofosfamida aumenta la tasa de fracaso ovárico (RR= 2.18), por lo cual se busca otras opciones terapéuticas como fármacos biológicos y dentro de ellos el Rituximab (4).

El Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico, representa el tratamiento de tercera línea en la enfermedad; se usa principalmente durante la fase de inducción en pacientes con Nefritis Lúpica clase IV y clase V o pacientes refractarios al tratamiento por lo que se ha usado en los últimos años, sin embargo en el contexto ecuatoriano son escasos los estudios sobre la eficacia del Rituximab y se desconoce si esta terapia es efectiva en pacientes con NL, por lo cual se ha planteado la siguiente pregunta: ¿Cuál es la eficacia del Rituximab con base en los valores de proteinuria y clearance de creatinina en pacientes con Nefritis Lúpica, en el Hospital José Carrasco Arteaga durante el año 2018?



1.2 JUSTIFICACIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune caracterizada por daño multiorgánico y la producción de autoanticuerpos dirigidos contra múltiples componentes celulares, entre ellos el riñón produciendo consigo Nefritis Lúpica, constituyendo un desafío ineludible para los sistemas de salud que al no ser intervenida a tiempo puede culminar en insuficiencia renal en un lapso de por lo menos diez años.

Las modalidades de terapia empleadas para tratar la Nefritis Lúpica basada en inmunosupresores como corticoides, ciclofosfamida y micofenolato mofetil, debido a su difícil adhesión y efectos adversos en la progresión de la Nefritis Lúpica y enfermedad renal crónica, en los últimos años se ha visto intervenida con el uso de nuevas terapias entre ellas la terapia biológica como el Rituximab, anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD20 de los linfocitos B tratando así mejorar efectos adversos y una mejor sobrevida. (5)

Debido a los escasos estudios sobre la eficacia del Rituximab en pacientes con Nefritis Lúpica en nuestro país, se ha decidido realizar este estudio con la finalidad de tener otra opción de tratamiento para mejorar la función renal de los pacientes con Nefritis Lúpica y de esta manera aumentar la calidad de vida de estos, evitando llegar a una enfermedad renal crónica.

En tal razón, el presente estudio se encuentra prioritario ya que está inmerso en las líneas de investigación del Ministerio de Salud Pública del Ecuador 2013-2017, en el área 15: urinarias, línea: glomerulonefritis, así para evaluar la eficacia del uso de Rituximab en la Nefritis Lúpica.

La información obtenida deberá permitir la toma de medidas necesarias para el uso de Rituximab en esta patología, mejorando la calidad de la atención sanitaria, disminuyendo costos financieros y humanos. Esta información estará disponible en acceso abierto y sin restricciones en el repositorio digital de la Universidad de Cuenca



para uso investigativo posterior, dentro de esta línea y como referente estadístico para el Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga.

CAPITULO II

2. FUNDAMENTO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Robles, Silvana (6) en una investigación titulada: Determinación de las características clínicas y biomarcadores, asociadas al desarrollo de nefropatía lúpica en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) del Hospital Eugenio Espejo en el periodo enero de 2015 a diciembre de 2017, la cual se planteó como objetivo determinar los factores clínicos y de laboratorio que se asocian con el desarrollo de la Nefropatía Lúpica (NL) en los pacientes que tienen LES en el Hospital Eugenio Espejo entre enero del 2015 a diciembre de 2017, obteniéndose una muestra de 185 pacientes, donde predominó el sexo femenino. El estudio determinó que existe importante asociación entre las variables de alopecia no cicatricial, anticuerpos antifosfolípidos y el puntaje de SLEDAI con la nefropatía lúpica, mientras que las variables sociodemográficas como el sexo, edad, etnia, escolaridad, nivel de ocupación y procedencia, no son un factor que se relacionen con la nefropatía lúpica.

Otra investigación relacionada con el tema a investigar fue la realizada por Mieles, Angie María (7) la cual fue denominada: Enfermedad renal por Nefritis Lúpica en pacientes del hospital Abel Girbert Pontón cuyo propósito fue determinar la frecuencia de enfermedad renal crónica en pacientes con Nefritis Lúpica en el Hospital Abel Gilbert Pontón durante el periodo de enero del 2016 a diciembre 2017. Se utilizó el método cuantitativo con un diseño no experimental, transversal dicho estudio arrojó que 198 pacientes fueron diagnosticados con Nefritis Lúpica, obteniéndose una prevalencia del 45,80 por 100 mil pacientes del hospital. Las características predominantes son: mujer, ama de casa, entre 44 y 54 años, con enfermedad renal



crónica en estadio 3B y no se realizó una biopsia. Sin embargo, sólo al 15,7% de los pacientes se les aplicó una terapia de remplazo renal, siendo la diálisis la más frecuente. Por último destaca la tesis doctoral realizada por Costa Pau denominada “Tratamiento de primera línea con Rituximab combinado con fluradabina, ciclofosfamida y mitroxantrone (R-FCM) medida a través de la tasa de respuesta, incluyendo la tasa de respuestas con enfermedad mínima residual negativa” (8), dentro de los resultados se logró determinar que la combinación basada en Rituximab, ciclofosfamida y mitroxantroni proporciona una alta tasa de respuesta incluyendo la negativización de la enfermedad mínima residual, el tratamiento de mantenimiento con Rituximab tras R-FCM consigue una SLP prolongada y permite mejorar la calidad de las respuestas en un porcentaje de los pacientes.

2.2 Definición

El Lupus está considerado como una enfermedad autoinmune, de causa desconocida, bastante difícil de identificar o diagnosticar debido a las diferentes formas de manifestarse en las personas. Los pacientes que padecen este tipo de enfermedad presentan síntomas diversos y heterogéneos, dificultando la caracterización o prototipos de quienes la padecen. Gracias a los avances en las investigaciones se han podido comprobar diferentes tipos de Lupus, siendo el más común el Lupus Eritematoso Sistémico, el cual compromete diferentes órganos o partes del cuerpo humano; El Lupus Eritematoso Discoide, causante de una erupción en la piel bastante difícil de controlar; el Lupus Eritematoso Cutáneo subagudo, siendo su principal manifestación la aparición de unas úlceras en las partes del cuerpo que son expuestas al sol; otro tipo es el Lupus Secundario, el cual es provocado por la ingesta de algunos medicamentos y por último destaca el Lupus Neonatal, que afecta a los bebés recién nacidos y es el menos frecuente (9).

El LES afecta a todos los órganos del cuerpo, caracterizándose por la presencia de autoanticuerpos y un infiltrado linfocitario en las lesiones de piel, riñón y otros miembros y sistemas humanos, convirtiéndose en una enfermedad crónica. La Asociación Americana de Reumatología (ARA) estableció once criterios para la clasificación de esta enfermedad: erupción malar; erupción discoide; fotosensibilidad;



úlceras bucales; arteritis; serositis; afectación renal; afectación neurológica, afectación hematológica; alteración inmunológica; anticuerpos antinucleares y además indicó que con la presencia de cuatro de ellos es suficiente para diagnosticar la enfermedad (10).

Las manifestaciones clínicas e inmunológicas tienen un espectro variado. Sin embargo, las lesiones de origen renal tienen gran responsabilidad en la morbilidad de los pacientes que padecen esta patología, como consecuencia de los procesos inflamatorios provocados por los mecanismos autoinmunes que se generan como respuesta a la inflamación del tejido renal. El riñón es uno de los órganos más afectados por el LES y cuando eso ocurre la patología se denomina nefropatía lúpica o Nefritis Lúpica (NL), con una prevalencia entre un 35 y 70%, (11) convirtiéndose en una de las complicaciones más graves y complejas debido a su mal pronóstico, ocupando una de las primeras causas de muerte en los pacientes con LES.

2.3 Nefritis Lúpica

El Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés), define a la Nefritis Lúpica como las manifestaciones clínicas y de laboratorio que cumplen los siguientes criterios: proteinuria > 3 mg por día o $3 +$ en la tirilla reactiva, cilindros hemáticos, granulares, tubulares o mixtos. También, se usan valores de proteína de 24 horas y sedimento activo (>5 glóbulos rojos por campo, ≥ 5 glóbulos blancos por campo en ausencia de infección) (12). De acuerdo con la clasificación Internacional de Lupus (SLICC) viene dada por la “presencia de proteinuria ≥ 500 mg/24 horas o proteinuria/creatinuria (UPCR) ≥ 50 mg/mmol o cilindros eritrocitarios y propone que la presencia de una biopsia renal compatible con NL más la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) o antiDNA, son criterio suficiente para clasificar un paciente como lúpico (13).

Estudios realizados en diferentes países demuestran que esta patología varía de acuerdo con variables sociodemográficas como la raza, el sexo y la edad. En Europa se realizó un seguimiento a mil pacientes. El 97% eran caucásicos, lográndose determinar que el 16% presentó Nefritis Lúpica empezando la enfermedad, mientras que un 36% lo desarrolló durante su evolución. De acuerdo con lo señalado por Pinto (14) “en general



la NL se presenta en el 30% de los pacientes lúpicos de raza blanca y el 60% de los afroamericanos”. (p. 13)

Cuando se comparan los resultados de los estudios latinoamericanos con los europeos se observa como la brecha entre las razas disminuye. El grupo Latinoamericano para el estudio del lupus determinó que sólo un poco más de la mitad (51,7%) de los pacientes fue diagnosticada con NL y de ellos un 58% eran mestizos y afro latinoamericanos y el 43,6% eran blancos. (15)

En Estados Unidos el 35% de los adultos con lupus eritematoso sistémico tienen manifestaciones clínicas evidentes de nefritis en el momento del diagnóstico, con un total estimado de 50 – 60% de desarrollo de NL, durante los primeros 10 años de la enfermedad. (16)

2.4 Patogenia

El desarrollo de la Nefritis Lúpica tiene implicada la presencia de autoanticuerpos obligatoriamente, es decir, el almacenamiento de complejos inmunes en los glomérulos produce Nefritis Lúpica, estos inmunocomplejos contienen varios antígenos como DNA, histona, restos de núcleos celulares, componentes de la membrana basal glomerular con lo que produce la activación del complemento ocasionando procesos de inflamación, necrosis y fibrosis irreversible en el glomérulo. (17)

Los anticuerpos dirigidos contra el ácido dextrorribonucleico (ADN) doble cadena (ac-DNAds) y los antinucleosoma son los que más se relacionan al desarrollo de NL. Los ac-DNAds toman el papel de inmunocomplejos (IC) y junto al depósito de anticuerpos anti C1q el desarrollo de enfermedad renal es acelerado de esta manera los anticuerpos anti C1q son un potente predictor de actividad de los riñones especialmente en los pacientes que presentan formas proliferativas de la enfermedad. (18)

El depósito de inmunocomplejos, entre otras, ocasiona la activación de la cascada del complemento, además las células T participan en la progresión de la Nefritis Lúpica al activar las células B dando como resultado la producción de autoanticuerpos nefritógenos, agrupación de macrófagos y células dendríticas y producción de citoquinas, una disminución de las células B determina remisión de la enfermedad renal. Las citocinas son liberadas en forma precoz y se manifiesta antes de la



infiltración inflamatoria del tejido renal y de la proteinuria. Los inflamomas componentes de la inmunidad innata entre otras estimulan las síntesis de IL18 y otras citoquinas pro- inflamatorias que se relacionan a la progresión de la enfermedad renal.

(4)

2.5 Diagnóstico

Las investigaciones realizadas sobre LES comprueban que aproximadamente el 50% de las personas que lo padecen desarrollan la patología renal conocida como Nefritis Lúpica, convirtiéndose en una de las manifestaciones más peligrosas de dicha patología. Adicionalmente se ha comprobado que en un lapso de cinco a diez años puede provocar una insuficiencia renal, lo cual podría convertirse en causa de muerte. Es por ello que diagnosticar la enfermedad es fundamental para un abordaje clínico terapéutico adecuado. Los pacientes que presenten sedimentos urinarios como: (4) cilindros celulares, hemáticos, granulares, proteinuria persistente se debe sospechar de una nefritis activa.

Tal como lo señala Hanb y compañeros, (2012) todas las personas que padecen de lupus eritematoso sistémico y con evidencia clínica de afectación renal deben realizarse una biopsia renal con la finalidad de identificar la clase de glomerulonefritis Lúpica, el compromiso túbulo intersticial y vascular. Para efectuar el diagnóstico (12) es primordial e irremplazable los datos histológicos para realizar un manejo correcto o adecuado de los pacientes que presentan la patología de Nefritis Lúpica, ya que los datos clínicos y analíticos no son suficientes para predecir el diagnóstico ni permiten establecer el tratamiento.

Es muy importante realizar la biopsia inmediatamente después que aparezcan alteraciones urinarias y/o deterioro funcional renal porque un retraso mayor a seis meses está asociado a mal o peor pronóstico. Las indicaciones de biopsia en un paciente con LES son la presencia de proteinuria confirmada mayor a 0,5 g/día o cociente proteínas/creatinina en muestra matutina mayor a 0,5 g/ dl, sedimento activo (microhematuria/leucocituria/cilindruria), o deterioro inexplicado de función renal.

(19)



2.6 Biopsia renal

Todas las guías recomiendan realizar biopsia renal cuando hay sospecha de daño renal en paciente con LES con el objetivo de identificar la clase de glomerulonefritis Lúpica, (20) así como el compromiso túbulo intersticial y vascular, ya que por tantos parámetros clínicos y de laboratorio no pueden predecir la clase de nefritis. (21)

El ACR recomienda realizar biopsia renal a todos los pacientes con clínica de Nefritis Lúpica que no hayan recibido tratamiento, a menos que esté totalmente contraindicado. Se realiza la biopsia renal para evaluar la actividad y la cronicidad del cambio tubular y vascular. (22)

La muestra para realizar una biopsia debe contener un mínimo de 20 glomérulos en el análisis con el microscopio, la inmunofluorescencia es una técnica coadyuvante para el análisis de la biopsia renal y debe incluir la descripción del depósito de los isotipos IgG, IgA e IgM, cadenas livianas kapa y lambda, y los componentes C3 y C1q del complemento. Los acúmulos inmunes glomerulares característicos de la NL deben contener al menos IgG policlonal, C3 y en algunas oportunidades C1q con componente variable de IgA e IgM. (3). También es relevante considerar que las lesiones en el riñón no son permanentes ya que pueden presentarse transiciones entre las distintas clases de NL, puede ser que esto ocurra en forma espontánea o después del tratamiento, asimismo se puede encubrir entre ellas en cualquier momento de su evolución.

2.8 Clasificación de la Nefritis Lúpica

La Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Internacional de Nefrología tienen una clasificación estandarizada desde el 2003. Dicha clasificación se fundamenta en los cambios morfológicos de los glomérulos y los depósitos inmunológicos observados en la microscopía. (2)

Tabla 1. Clasificación de la Nefritis Lúpica



CLASIFICACIÓN DE LA NL		
TIPO	ESPECTRO	CARACTERÍSTICAS
Clase I	Nefritis Lúpica mesangial mínima	Glomérulos normales con microscopia óptica, pero mínimos depósitos mesangiales en inmunofluorescencia.
Clase II	Nefritis Lúpica proliferativa mesangial	Hiper celularidad y expansión mesangial leve en la microscopia óptica, con depósitos mesangiales en la inmunofluorescencia.
Clase III	Nefritis Lúpica focal	Menor del 50% de glomérulos afectados. Depósitos de inmunocomplejos en el espacio mesangial, subendotelial en inmunofluorescencia.
Clase IV	Nefritis Lúpica difusa	Depósitos de inmunocomplejos en el espacio mesangial, subendotelial. Las lesiones pueden ser segmentarias < 50% o global > 50% de afectación.
Clase V	Nefritis Lúpica membranosa	Engrosamiento de la membrana basal glomerular con depósitos inmunes de forma global o segmentaria en la vertiente subepitelial de la membrana basal. Esta clase de nefritis se asocia a proteinuria en rango nefrótico. Puede aparecer en combinación con las clases III o IV.
Clase VI	Nefritis Lúpica esclerosada	Con afectación de más del 90% de los glomérulos sin actividad residual.

Fuente: Nefritis Lúpica, Trensire Island (FL). 2018

2.9 Tratamiento



No existe un prototipo de tratamiento para la Nefritis Lúpica, ya que el procedimiento para tratarla dependerá de las condiciones y las características específicas de cada paciente. Debe ser planificado tomando en consideración la edad, el compromiso extrarrenal, el tipo de compromiso histológico y el perfil de adherencia, así como las comorbilidades que presente. Adicionalmente, es importante considerar los factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión, las dislipemias, el consumo de cigarrillos, la falta de ejercicios físicos, las alteraciones metabólicas y el desarrollo de aterosclerosis (23). También, es necesario que todos los pacientes que tengan antecedentes de hemorragia digestiva previa o muestren alguna enfermedad ulcerosa deben indicársele protección gástrica farmacológica y por ende es necesario considerar las interacciones que poseen esos medicamentos con los inhibidores de la bomba de protones. (24)

La finalidad del tratamiento es disminuir la inflamación a nivel renal a fin de evadir la enfermedad renal terminal. Se calcula que entre el 5 al 22% de los pacientes que no reciben tratamiento desarrollaran insuficiencia renal terminal 15 años después del diagnóstico (25). El tratamiento consta de dos fases; la primera tiene como objetivo reducir la lesión renal y evitar que se vuelva crónica (fase de inducción), mientras que la segunda fase se encarga del mantenimiento y evitar la aparición de alteraciones renales (fase de mantenimiento). (26)

Asimismo, es fundamental que los pacientes cumplan con una terapia de control adecuada para poder vigilar el daño renal y prevenir falla renal. La terapia para NL se centra en dosis altas de glucocorticoides (GC) combinados con inmunosupresores como la ciclofosfamida (CF) con una duración de mínimo seis meses. Los estudios han mostrado que el uso combinado con CF se basa en ayudar a preservar mejor la función renal y disminuye la probabilidad de insuficiencia renal, en contraste con la monoterapia con GC; sin embargo, no aumenta la supervivencia de los pacientes (27).

➤ **Terapia de inducción**



Generalmente el tratamiento de inducción se hace con esteroides en combinación con inmunosupresores. A pesar de ello, existen fases o etapas en la inducción de acuerdo con el tipo de nefritis que le sea diagnosticado al paciente.

- Inducción clase II

Según el ACR la nefritis tipo II no requiere tratamiento inmunosupresor, pero EULAR/ERA – EDTA recomienda tratamiento cuando existe proteinuria > 1g en orina de 24 horas, dosis de 0.25 – 0.5 mg/ kg/ día, solo o en combinación con azatioprina (1 -2 mg/ kg/día). (12)

- Inducción clase III

Se usa glucocorticoides orales con tres pulsos intravenosos de metilprednisona (MP), para iniciar la fase de inducción. Dosis de glucocorticoides orales: dosis inicial 250 a 1000 mg/ día. La dosis y uso de micofenolato dependerá de la combinación con ciclofosfamida o la gravedad de la enfermedad. Dosis oral: 2 – 3 g/ día vía oral. (27)

- Inducción clase IV

El ACR recomienda ciclofosfamida intravenosa o micofenolato (3 g/ día), más 3 pulsos de metilprednisona, más glucocorticoides orales a altas dosis (1 mg/ kg/ día). (18)

- Inducción clase V

Si la proteinuria se encuentra en rango nefrótico se usa glucocorticoides orales a 0.5 mg/ kg/ día conjuntamente con otros inmunosupresores, dentro de estos está el micofenolato (2 - 3 g/ día), dosis altas de ciclofosfamida o Rituximab. (4)

- Inducción clase VI

El tratamiento para esta clase de nefritis dependerá de la guía de manejo que se use:

- Trasplante renal
- Tratar con inmunosupresores según la enfermedad extra renal

Las dosis altas usada de ciclofosfamida son de 500 a 1000 mg/m² IV mensualmente durante 6 meses, varios estudios demuestran que dosis menores tienen similares efectos (500 mg/ m² IV cada 15 días durante 6 meses. En la actualidad el uso de ciclofosfamida



ha disminuido por sus efectos adversos como: falla ovárica prematura, urotoxicidad, susceptibilidad a infecciones, mielosupresión, crisis hemorrágica y oncogenicidad. (4)

Zhang et, al, no encontró diferencias en la incidencia de enfermedad renal crónica terminal y efectos adversos entre el uso de ciclofosfamida oral o intravenosa, pero encontró que el uso de dosis altas de ciclofosfamida aumentó la tasa de fracaso ovárico (RR= 2.18) y que a dosis bajas (500 mg cada 15 días durante 6 meses) disminuyó la tasa de infección (RR = 0.69). Se la comparó con la azatioprina y se asoció a una mayor tasa de mortalidad a los 10 años(15). Al asociar ciclofosfamida con glucocorticoides se estabilizó la función renal (RR = 1.20), y disminuyó la tasa de incidencia de insuficiencia renal (RR = 0.30) pero a su vez aumentó la tasa de fracaso ovárico (RR = 2.18). (4)

➤ **Fase de mantenimiento**

El task force panel recomienda el uso de micofenolato y azatioprina en la fase de mantenimiento, dichos fármacos se eligen dependiendo del paciente. Varios estudios siguieron que el micofenolato mofetil tiene una mayor tasa de recaída renal pero menores tasas de infección, amenorrea, leucopenia y alopecia comparado con ciclofosfamida. (26)

Clase III/ IV/ V

Azatioprina 1.5 mg/ kg/ día o micofenolato mofetil 1 – 2 g/ día, más glucocorticoides orales. La EULAR/ ERA – EDTA recomienda el MFM si hubo respuesta a este en la fase de inducción, caso contrario se prefiere azatioprina. (4)

La duración del tratamiento dependerá de las guías, EULAR recomienda por lo menos 3 años, mientras que otros consideran que se debe mantener durante 1 ó 2 años después de la remisión completa. (3)

2.10 Valoración clínica.

La presentación clínica con compromiso renal en forma temprana es un desafío porque la mayoría de veces los pacientes no presentan signos evidentes de enfermedad renal,



en cambio, la Nefritis Lúpica se descubre con frecuencia después de un examen oportuno de orina y datos de exámenes de laboratorio en pacientes con lupus eritematoso sistémico donde se evalúa el nivel de creatinina, prueba con tira reactiva de orina y el examen de sedimento urinario, pruebas importantes de cribado para la evaluación de la Nefritis Lúpica.

La proteinuria es la variable clínica más importante utilizada para definir la respuesta al tratamiento, una reducción en la excreción de proteínas a $<0,5$ g / día en base a una recolección de orina de 24 horas con creatinina sérica normal o nivel de creatinina sérica dentro del 15% del valor inicial previo se considera una respuesta completa al tratamiento, una respuesta parcial al tratamiento requiere una disminución de $> 50\%$ de la proteinuria hasta niveles no nefróticos, con un nivel de creatinina sérica dentro del 25% del valor basal previo, los hallazgos en el sedimento de orina también son importantes para la evaluación individual de ciertos pacientes, se ha realizado ensayos clínicos multicéntricos en donde no se ha encontrado utilidad debido a problemas de reproducibilidad. (28)

La respuesta al tratamiento se evalúa frecuentemente a los 6 a 12 meses, es un tema a discusión si las respuestas a corto plazo predicen resultados a largo plazo por lo que se requiere ensayos clínicos prospectivos en poblaciones multiétnicas antes de que se pueda aceptar formalmente en la práctica clínica una definición acertada de la proteinuria para la respuesta clínica.

2.11 Rituximab en Nefritis Lúpica

Las terapias dirigidas a células B tienen el potencial de limitar el daño tisular al reducir tanto los complejos inmunes en el suero como los agregados linfoides en el riñón y, por lo tanto, han sido atractivos para su uso en la Nefritis Lúpica. (29)

Rituximab es un anticuerpo quimérico dirigido contra el receptor CD20 de las células B, dicho receptor se expresa en las células B maduras e inmaduras, pero no en células plasmáticas. (12) La focalización y el agotamiento transitorio de las células B es un



enfoque terapéutico ideal para la Nefritis Lúpica, es por ello por lo que se vienen desarrollando pruebas con Rituximab.

El mecanismo de acción de dicho fármaco es actuar a través de la citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos, la citotoxicidad, dependiendo de la apoptosis y del sistema complemento para de esta manera agotar las células B en un periodo de 6 a 9 meses, diversos estudios demuestran que el Rituximab tiene un historial de seguridad muy bueno, y se ha usado con mayor éxito en enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple, artritis reumatoide, vasculitis, síndrome antifosfolípido. (20) (21)

El Rituximab generalmente se usa como tratamiento de tercera línea de la NL debido a la existencia de numerosos casos de nefritis refractaria, se administra juntamente con micofenolato mofetil y glucocorticoides orales. (19) (18) Se emplea Rituximab a dosis única de 1 gramo, más metilprednisona 500 mg el primer día y el décimo quinto día, seguido de la fase de mantenimiento con micofenolato mofetil conjuntamente con glucocorticoides orales. (20)

Son pocos los estudios existentes que permitan establecer conclusiones definitivas sobre la incidencia del Rituximab en la patología renal, los expertos resaltan los beneficios reportados en los pacientes con esta patología. (21)

En un estudio de cohorte mexicano, 10 de 13 pacientes mostraron una respuesta después del tratamiento con Rituximab con una disminución de la excreción urinaria de albúmina de 3.3 ± 3.1 gr a 0.4 ± 0.6 gr por día después de seis meses, también en una cohorte colombiana se evidenció una respuesta de 64% favorable después de la depleción de la células B pero cuando se incluyó el aclaramiento de creatinina para la evaluación de respuesta renal este porcentaje disminuyó a 45%. (30)

En Singapur, un estudio de cohorte, en el cual se administró Rituximab (2×375 mg/m²) acompañado de dos pulsos de ciclofosfamida (500mg cada uno), se evidenció con esta terapia combinada que en todos los pacientes con afectación renal lograron una disminución de la proteinuria de 4,9 gr a 1,0 gr por día. (30)



Un estudio multicéntrico italiano investigó a 145 pacientes, de los cuales 68 tenían NL y eran refractarios, fueron utilizados diferentes esquemas de Rituximab y se evidenció una reducción gradual de la proteinuria de $4,1 \pm 2,9$ a $1,1 \pm 1,9$ gr/ día en un periodo de 12 meses. (30)

Zhiqing Zhong en 2019, analizó veinticuatro estudios con 940 pacientes demostró el uso de Rituximab como la terapia más eficaz para los pacientes con NL, especialmente para los pacientes refractarios en comparación con el tratamiento estándar o en nuevos brotes después de un tratamiento inmunosupresor intensivo además de que su uso disminuyó significativamente la injuria renal y la proteinuria, lo que sugiere que la terapia con Rituximab puede prevenir el desarrollo de daño orgánico, al menos a corto plazo. (5)

Gómez Méndez en su estudio “LUNAR” en donde se incluyeron a 68 pacientes con Nefritis Lúpica, en los cuales se tomó como medida terapéutica el uso de Rituximab, valoró el beneficio de su administración tomando como indicadores la depleción de células B y valores de proteinuria. El estudio demostró que el uso de Rituximab mayor a 58 semanas y con una media de administración de 78 semanas producía una depleción de células B completa, aunque a pesar del beneficio aparente de lograr un agotamiento periférico completo, menos de la mitad de los participantes con agotamiento periférico completo lograron una respuesta completa. Se planteó que el uso de Rituximab por tiempos prolongados podría conducir a una mayor eficacia en la depleción de células B, además que, con el uso de este, más agentes biológicos extras como el Belimumab produciría una depleción mayor de células B. (29)

El uso de Rituximab incluye una nueva terapia prometedora para el tratamiento de NL. Sin embargo, ante la poca evidencia actual y falta de estudios hacen necesario que a futuro existan investigaciones en grupos poblacionales mayores y a largo plazo



CAPITULO III

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Evaluar la eficacia del Rituximab con base en los valores de proteinuria y clearance de creatinina en pacientes con Nefritis Lúpica en el Hospital José Carrasco Arteaga durante el año 2018.

3.2 Objetivos específicos

- Identificar características demográficas del grupo en estudio según sexo, edad, peso y la clase de Nefritis Lúpica.
- Comparar el valor de proteinuria de los pacientes con Nefritis Lúpica previo y posterior a la terapia con Rituximab.
- Calcular y comparar los valores del clearance de creatinina en pacientes con Nefritis Lúpica antes y después del tratamiento con Rituximab.

CAPITULO IV

4. DISEÑO METODOLOGICO

4.1 Diseño del estudio: estudio descriptivo, observacional y retrospectivo.

4.2 Área de estudio: área de administración de medicamentos biológicos del Hospital José Carrasco Arteaga.

4.3 Universo y muestra: para este estudio se trabajó con todas las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de Nefritis Lúpica tratados con Rituximab durante el año 2018.



4.4 Criterios de inclusión y exclusión

Inclusión

- Historias clínicas de pacientes mayores de 18 años con Nefritis Lúpica diagnosticada por medio de biopsia renal.
- Historias clínicas de pacientes mayores de 18 años seleccionados por el comité de medicamentos biológicos del Hospital José Carrasco Arteaga.
- Historias clínicas con los valores de laboratorio necesarios para cumplir con los objetivos de la investigación

Exclusión

- Historia de pacientes con reacción anafiláctica o efectos secundarios al Rituximab en donde se debe suspender dicho fármaco.
- Historia de pacientes con enfermedad renal crónica.
- Historias clínicas con suspensión del tratamiento.
- Historias clínicas de pacientes que cursen con enfermedades concomitantes, artritis reumatoide, síndrome antifosfolípido, diabetes mellitus, vasculitis e hipertensión arterial.
- Historias clínicas incompletas.

4.5 Variables

- Sexo
- Edad en años cumplidos
- Peso
- Clase de Nefritis Lúpica
- Creatinina plasmática
- Clearance de creatinina
- Proteinuria

4.5.1 Operalización de variables

ver anexo 1



4.6 Métodos, técnicas e instrumentos

Método: se recolectó la información de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de Nefritis Lúpica que cumplan con los criterios de inclusión.

Técnicas: los datos fueron obtenidos de las historias clínicas proporcionadas por el área de administración de medicamentos biológicos del Hospital José Carrasco Arteaga usando el sistema AS 400 que nos permitió la caracterización de las variables, previo la autorización del comité de docencia del hospital.

Para la obtención de los valores del clearance de creatinina se empleó la fórmula de filtración glomerular CKD-EPI usando la calculadora digital de función renal disponible en la plataforma de la sociedad Española de Nefrología. (31)

Instrumentos: Formulario creado por los autores (anexo 2), consta de dos partes, la primera presenta las variables sexo, edad en años cumplidos, peso, clase de Nefritis Lúpica; mientras que la segunda contiene las variables, valores de creatinina plasmática, proteinuria, clearance de creatinina previo al tratamiento con Rituximab y valores posteriores al tratamiento con un intervalo de 3 meses.

4.7 Procedimientos

El comité de docencia de Hospital José Carrasco Arteaga otorgó la autorización para la obtención de datos, después de la aprobación del protocolo por parte de una Universidad de Cuenca.

Para la realización de esta investigación se requirió capacitación sobre el tema por lo cual se efectuaron diversas revisiones bibliográficas sobre lupus eritematosos sistémico, Nefritis Lúpica, Rituximab y el uso del sistema DS 400, además de ello se sostuvo una entrevista con la Dra. Catalina Rivera, nefróloga del hospital, directora y supervisora del protocolo de investigación



4.8 Plan de tabulación y análisis

Se analizó los resultados con el programa SPSS 25, en él se generaron estadísticos descriptivos. Para asegurar que no existan cambios significativos en las tres medidas, se empleó una prueba no paramétrica en vista de que los valores de las medidas presentaron comportamientos no normales según reportó la prueba Shapiro-Wilk. La prueba de comparación empleada fue rangos de Signo de Wilcoxon, misma que sirve para comparar las medidas respecto de los valores iniciales. Para declarar que existen cambios significativos, es de esperar que los valores de la significancia asintótica bilateral sean $<0,05$; de lo contrario se debe señalar que las medidas son iguales.

4.9 Aspectos éticos

El estudio se realizó bajo la autorización de la Coordinación General de Investigación del Hospital José Carrasco Arteaga y el Comité de Bioética de la Universidad de Cuenca. Los datos fueron recopilados en su totalidad de las historias clínicas proporcionadas por el área de medicamentos biológicos del HJCA por lo que no se obtuvo consentimiento informado.

La información se utilizó exclusivamente para el desarrollo del estudio y se mantiene en absoluta confidencialidad. Fueron identificados a través de código numérico por lo que no existe información personal como nombre o cédula por lo que no es posible determinar la identificación de los pacientes que forman parte del estudio garantizando confidencialidad de la información. Se facultará a quien se crea conveniente la verificación de la información para efectos académicos. Los datos son resguardados bajo clave durante el tiempo que dure la investigación, una vez obtenida la calificación de titulación dichos datos en formato electrónico serán eliminados y destruidos por lo que no estarán disponibles bajo ningún tipo de formato. La idoneidad de los investigadores se plasmará en la investigación bajo una extensa revisión del tema bajo vigilancia y apoyo de la directora del proyecto



Lo financiación del estudio es de parte de los investigadores, así mismo se declara ausencia de conflicto de intereses por los autores.

CAPITULO V

5. RESULTADOS Y ANÁLISIS

5.1 Características demográficas del grupo de estudio.

Tabla 1. Distribución de 28 pacientes con Nefritis Lúpica que fueron tratados con Rituximab, según características sociodemográficas sexo, edad y peso en el Hospital José Carrasco Arteaga durante el año 2018.

CARACTERISTICAS		FRECUENCIA	PORCENTAJE	MEDIA	DESVIO ESTANDAR
SEXO	HOMBRE	6	21,4	-	-
	MUJER	22	78,6	-	-
	Total	28	100,0	-	-
EDAD	20-29 AÑOS	9	32,1	-	-
	30 - 39 AÑOS	4	14,28	-	-
	40-49 AÑOS	12	42,85	-	-
	50 - 59 AÑOS	1	3,57	-	-
	> 60 AÑOS	2	7,14	-	-
	TOTAL	28	100,0	38,36	11,631
PESO	40-59 KG	13	46,4	-	-
	60-79 KG	11	39,3	-	-
	80-99 KG	3	10,7	-	-
	>100 KG	1	3,6	-	-
	TOTAL	28	100,0	63,261	14,7670

Fuente: Base de datos de la investigación.

Elaborado por: Méndez Gabriela / Betancourt Alex

Se observa que la población en estudio muestra un predominio de 22 pacientes de sexo mujer que representa el 78,6% y un total de 6 hombres equivalente al 21, 4% corroborando la variable sexo como un factor de riesgo predisponente para la



enfermedad, en caso de la variable edad el mayor porcentaje 42,85% se encuentra entre los 40 - 49 años de edad seguido del 32,1 % de pacientes entre los 20 – 29 años y solo 2 pacientes tienen más de 60 años, además podemos observar que el 46,4% es decir una frecuencia de 13 personas de la población estudiada presenta un peso entre 40- 59 kg y el 39,3% de los pacientes presenta un peso entre 60 – 79 kg .

Tabla 2. Distribución según característica clase de Nefritis Lúpica de los 28 pacientes con Nefritis Lúpica que fueron tratados con Rituximab en el Hospital José Carrasco Arteaga durante el año 2018.

CLASE DE NEFRITIS LUPICA	FRECUENCIA	PORCENTAJE%
I: NEFRITIS MESANGIAL MINIMA	1	3,6
II: NEFRITIS MESANGIAL PROLIFERATIVA	4	14,3
III: NEFRITIS PROLIFERATIVA FOCAL	8	28,6
IV: NEFRITIS PROLIFERATIVA DIFUSA	4	14,3
V: NEFRITIS MEMBRANOSA	10	35,7
VI: NEFRITIS ESCLEROSANTE AVANZADA	1	3,6
Total	28	100,0

Fuente: Base de datos de la investigación.

Elaborado por: Méndez Gabriela / Betancourt Alex

Se observa como la presencia de Nefritis Lúpica en los 28 pacientes es mayor para la clase V con un porcentaje de 35,7 % correspondiente a 10 pacientes; el 28% para la clase III que corresponde a 8 pacientes, en igual porcentaje 14,3% para la clase II y IV, nefritis mesangial proliferativa y nefritis proliferativa difusa respectivamente, las clases que presentaron menor porcentaje son la I y VI con el 3,6% equivalente a un paciente por cada clase.



5.2 Comparativa de valores previos y posteriores a la terapia con Rituximab.

Tabla 3. Comparación entre valores de creatinina, clearance de creatinina y proteinuria de 24 horas previos durante periodos trimestrales hasta 12 meses posteriores al uso de Rituximab en pacientes con Nefritis Lúpica del Hospital José Carrasco Arteaga durante el año 2018.

		N ^a	Media	Desv. Est
CREATININA	Previa	28	0.98	0.68
	3 meses	28	0.97	0.67
	6 meses	28	0.98	0.69
	9 meses	28	1.02	0.65
	12 meses	28	1.10	0.93
	Total	140	1.01	0.72
CLEARANCE DE CREATININA	Previa	28	94.06	33.26
	3 meses	28	93.25	33.86
	6 meses	28	94.82	34.00
	9 meses	28	88.95	34.28
	12 meses	28	90.24	35.94
	Total	140	92.26	33.86
PROTEINURIA DE 24 HORAS	Previa	28	1853.18	1307.78
	3 meses	28	1163.95	1026.65
	6 meses	28	1082.88	1068.97
	9 meses	28	1459.02	2629.29
	12 meses	28	1328.29	1794.26
	Total	140	1377.47	1673.67

Fuente: base de datos de la investigación.

Elaborado por: Méndez Gabriela / Betancourt Alex



Los promedios en 12 meses de los valores de creatinina se mantienen iguales sin reportar una variación significativa, de igual manera valores de clearance de creatinina se mantienen dentro de rangos similares, sin embargo, existe un cambio representativo en la proteinuria de 24 horas lo que indica una variación del curso de la enfermedad dentro de la estabilidad establecida por los marcadores anteriores.

Tabla 4. Comparación entre los valores de creatinina previos con los valores posteriores a la administración de Rituximab con la prueba de Wilcoxon de pacientes con Nefritis Lúpica del Hospital José Carrasco Arteaga durante el año 2018.

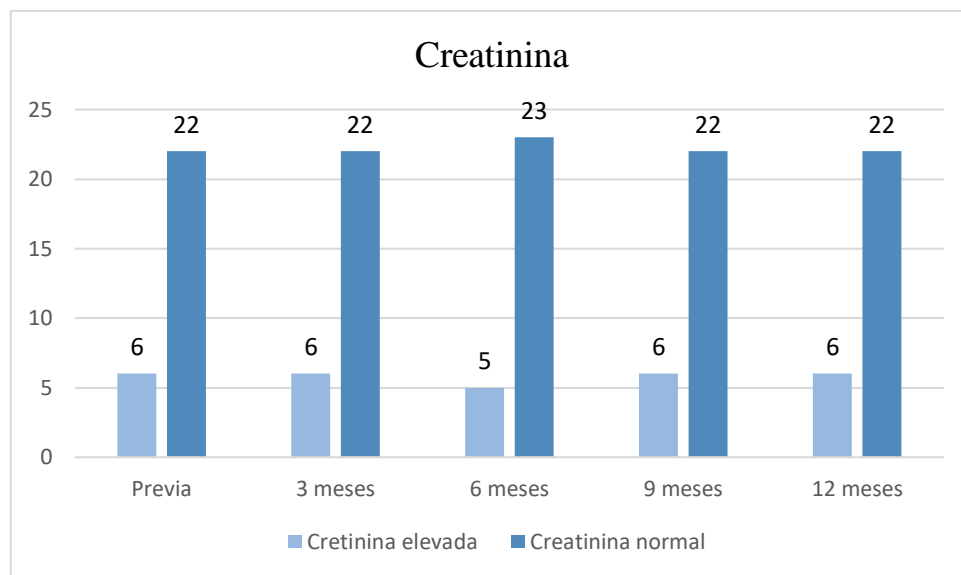
	N	Media	Desv. Est.	z	Sig. asintótica(bilateral)
Previa	28	0,98	0,68	-	-
3 meses	28	0,97	0,67	-,013	,989
6 meses	28	0,98	0,69	-,091	,927
9 meses	28	1,02	0,65	-,925	,355
12 meses	28	1,10	0,93	-1,118	,264
Total	140	1,01	0,72	-,877	,381

Fuente: Base de datos de la investigación.

Elaborado por: Méndez Gabriela / Betancourt Alex

Con la prueba no paramétrica de rangos con signo de Wilcoxon se realizó una comparación entre la situación previa y posterior de la creatinina. No se observan cambios significativos en los valores, no obstante, a medida que transcurre el tiempo se advierten variaciones no significativas.

Figura 1. Valoración trimestral del nivel de creatinina en pacientes con nefritis lúpica que utilizaron Rituximab en el Hospital José Carrasco Arteaga durante el año 2018.



Fuente: Base de datos de la investigación.

Elaborado por: Méndez Gabriela / Betancourt Alex

Al realizar cortes en los valores que se consideran normales para la creatinina, se advirtió que en 6 pacientes quienes presentaron valores fuera de los rangos normales previo a la administración del rituximab no se evidenció cambios significativos a los tres, seis, nueve y doce meses posteriores.



Tabla 5. Comparación del valor de Clearance de Creatinina previo con los valores posteriores al consumo de Rituximab con la prueba de Wilcoxon en pacientes con Nefritis Lúpica del Hospital José Carrasco Arteaga durante el año 2018.

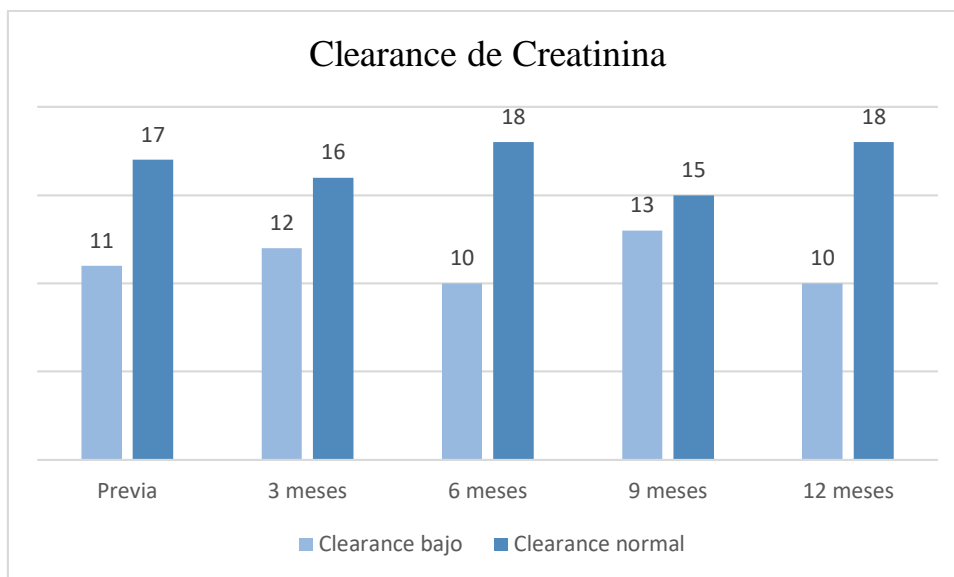
	N	Media	Desv. Est.	z	Sig. asintótica(bilateral)
Previa	28	94,06	33,26	-	-
3 meses	28	93,25	33,86	-,094	,925
6 meses	28	94,82	34,00	-,228	,820
9 meses	28	88,95	34,28	-1,658	,097
12 meses	28	90,24	35,94	-1,153	,249
Total	140	92,26	33,86	-1,093	,274

Fuente: Base de datos de la investigación.

Elaborado por: Méndez Gabriela / Betancourt Alex

Al comparar con la prueba de rangos con signo de Wilcoxon respecto a los valores de Clearance, se observan variaciones no significativas a los tres, seis, nueve y doce meses. Por lo tanto, los valores son similares en la situación previa como en los meses posteriores.

Figura 2. Valoración trimestral del nivel de Clearance de Creatinina en pacientes con nefritis lúpica que utilizaron Rituximab en el Hospital José Carrasco Arteaga durante el año 2018.



Fuente: Base de datos de la investigación.

Elaborado por: Méndez Gabriela / Betancourt Alex

El nivel de clearance disminuido (11 pacientes) no presenta mayores modificaciones con la aplicación del Rituximab, la situación se mantiene de forma similar en la primera y última evaluación.



Tabla 6. Comparación entre los valores de proteinuria de 24 horas previos con los valores posteriores a la administración de Rituximab con la prueba de Wilcoxon en pacientes con Nefritis Lúpica en el Hospital José Carrasco Arteaga durante el año 2018.

	N	Media	Desv. Est.	z	Sig. asintótica(bilateral)
Previa	28	1853,18	1307,78	-	-
3 meses	28	1163,95	1026,65	-3,643	,000***
6 meses	28	1082,88	1068,97	-3,051	,002**
9 meses	28	1459,02	2629,29	-2,869	,004**
12 meses	28	1328,29	1794,26	-2,277	,023*
Total	140	1377,47	1673,67	-2,938	,003

Nota: se agrega un asterisco (*) según el nivel de significancia.

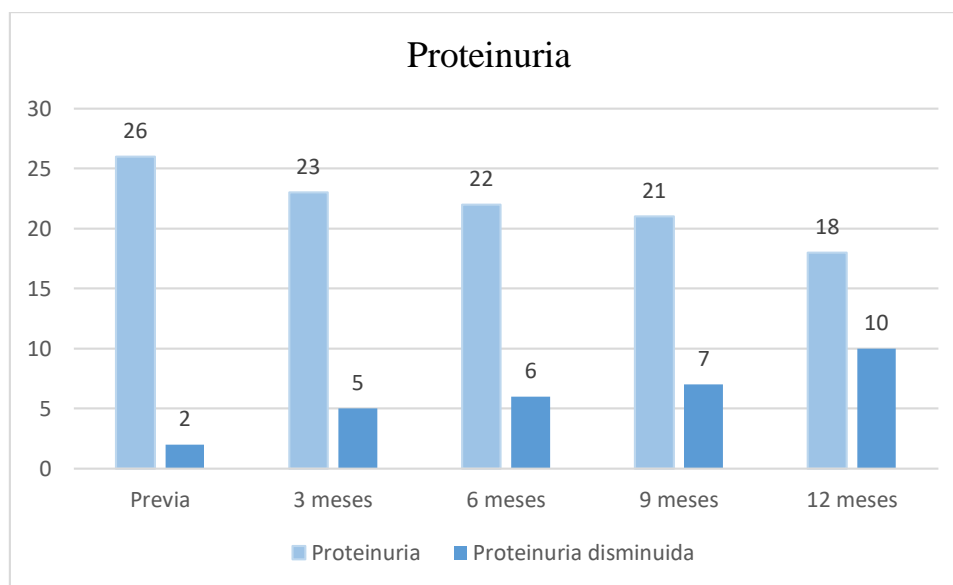
* la significancia es <0,05; ** la significancia es <0,01; *** la significancia es <0,001.

Fuente: Base de datos de la investigación.

Elaborado por: Méndez Gabriela / Betancourt Alex

La proteinuria presenta valores significativamente más bajos a partir del suministro del Rituximab. Desde el tercer mes se advierten cambios significativos que se mantienen a los seis, nueve y doce meses. Por lo tanto, el Rituximab ha tenido un impacto principalmente en la reducción del nivel de proteinuria.

Figura 3. Valoración trimestral de proteinuria de 24 horas en pacientes con nefritis lúpica que utilizaron Rituximab en el Hospital José Carrasco Arteaga durante el año 2018.



Fuente: Base de datos de la investigación.

Elaborado por: Méndez Gabriela / Betancourt Alex

Se observa que inicialmente previo al uso de Rituximab había 26 pacientes con proteinuria, en la valoración trimestral posterior se evidencia una disminución paulatina de la proteinuria de 24 horas. La evolución es notoria, el número de pacientes a lo largo de 12 meses varía de 2 a 10 pacientes con disminución de la proteinuria revelando cambios significativos posterior al uso del fármaco.



CAPITULO VI

6. DISCUSIÓN

Entre el 25% y 75% de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico se encuentran afectados con Nefritis Lúpica de los cuales el 5- 20% desarrollarán enfermedad renal crónica por lo que representa un factor de riesgo importante de morbilidad y mortalidad. (33)

En este estudio se registraron 28 pacientes con nefropatía lúpica quienes utilizaron Rituximab, atendidos en el año 2018 en el Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga, en el cual se evidenció que el 42,85% de los pacientes tienen entre 40 y 49 años en similitud con un estudio realizado por Mieles en el Hospital Abel Gilbert Pontón de la ciudad de Guayaquil donde manifestó mayor frecuencia la edad entre los 45 a 54 años. (8)

Las tasas de incidencia y prevalencia para la presentación de LES son mucho más frecuentes entre las mujeres que entre los hombres una relación 10:1. En España la Sociedad de Reumatología en su estudio observacional demostró una prevalencia mayor de mujeres con Nefritis Lúpica 85,7% con nuestro estudio podemos corroborar ese resultado al demostrar mayor prevalencia en las mujeres con 78,6% en comparación con el género masculino de 21,4% al igual que Vaca Sánchez (34) en su estudio realizado en el Hospital Carlos Andrade Marín de la ciudad de Quito también pudo confirmar una prevalencia mayor en mujeres de 85,9% y con el 14,1% en los hombres. (35)

El tipo histológico de Nefritis Lúpica está estrechamente relacionada con el pronóstico de la Nefritis Lúpica, por lo que es importante realizar biopsia renal a todos los pacientes con LES (29) (36), nuestro estudio reveló que los pacientes presentan la nefritis tipo V como la más frecuente con el 35,7% ,en cambio, el estudio que se realizó en España (35) evidenció el 48,7% para el tipo IV y solo 10,3% para el tipo V , de igual forma el estudio realizado en el hospital Carlos Andrade Marín de la ciudad de Quito en el periodo 2011 – 2015, la nefritis tipo IV, 46.5%, fue la más común y el tipo



V representó el 36,6%. (32); esta diferencia del tipo de Nefritis Lúpica puede estar dado por el tamaño de la muestra o periodo de tiempo estudiado en cada uno de los hospitales. (34)

Pérez Santana (33) en su estudio realizado en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” en México, donde incluyo 50 pacientes con Nefritis Lúpica determinó que, posterior al uso de Rituximab no se encontró asociación significativa en la creatinina basal, pero si en la creatinina sérica a los 6 y 12 meses, la media de creatinina fue de 1.25 mg/dl; en comparación a la media total de 1,01 mg/dl evidenciado en nuestro estudio , mostrando cambios en los valores séricos bajos en los primeros meses posterior al uso de Rituximab, así también evidenciado una varianza poco significativa a los 12 meses de la utilización del fármaco.

Zhong y colaboradores (5) en su estudio determinaron al uso de Rituximab como una terapia prometedora para el tratamiento de Nefritis Lúpica debido a su eficacia clínica significativa y un perfil de seguridad favorable, en sus resultados el uso del fármaco redujo significativamente valores de proteinuria además del daño orgánico, mostrando una diferencia media de -2,79 y un valor de ($P < 0,01$), resultados similares a los nuestros donde la diferencia media fue de -2,938 y un valor de ($P < 0,003$) lo que sugiere que la terapia con Rituximab puede prevenir el desarrollo de daño renal, al menos a corto plazo.

Chavarot et. al. (34) mostraron que 13 de los 15 pacientes (87%) inmersos en su estudio experimentaron una remisión de la proteinuria grave en una media de tiempo de 5 meses en ausencia de eventos adversos graves produciendo una remisión de proteinuria a largo plazo y un excelente perfil de tolerancia, aunque en menor proporción, en nuestro estudio solo 10 de los 28 pacientes presentaron una disminución de la proteinuria evidenciada en una media previa de: 1853,18 mg en 24 horas y una proteinuria posterior a los 12 meses de: 1328,29 mg en 24 horas. Por el contrario, Alshaiki et al. (35) en su metaanálisis mostro que la proteinuria disminuyó de forma insignificante en los pacientes con Nefritis Lúpica con una diferencia media de: -2,52 $p = 0,07$, de forma inversa los pacientes de nuestra investigación mostraron una



variación significativa de la proteinuria con una diferencia media de -2,938, $p= 0,003$ con una gran variación anterior al uso de terapia biológica con Rituximab.

Díaz et al. (36) en su estudio menciona que el Rituximab puede ser una opción eficaz para los pacientes con Nefritis Lúpica, sobre todo en aquellos que no responden al tratamiento estándar o que experimentan un nuevo brote después de un tratamiento inmunosupresor. Él observó que los valores de proteinuria disminuyeron, ($p < 0,001$) a los 12 meses, valor similar y en concordancia con nuestro estudio que nos permite demostrar la eficacia del Rituximab a corto plazo con el descenso de la proteinuria.



CAPITULO VI

7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

7.1 CONCLUSIONES

- El uso de Rituximab muestra diferencias no significativas en Clearance y Creatinina Plasmática, no así en los valores de Proteinuria de 24 horas siendo la diferencia significativa, demostrando en nuestro estudio que el uso de Rituximab sirve como un estabilizador sin progresión de la enfermedad y con mejoría de la proteinuria.
- La glomerulopatía lúpica más frecuente en nuestro medio es la Nefritis Membranosa con un 35,7 %.
- El sexo de mayor predominio en este estudio correspondió a las mujeres con un 78,6% de prevalencia en comparación con un 21,4% de los hombres.
- El grupo etario con mayor porcentaje se ubica en el rango de edad de 40 a 49 años, la edad media fue de 38,36, la edad mínima fue de 21 y la máxima 67.



7.2 RECOMENDACIONES

Realizar otras investigaciones ampliando el tamaño de la muestra para poder soportar los resultados obtenidos además estudios que controlen el nivel de avance de la enfermedad y el número de dosis que han sido empleadas en los pacientes en un modelo estadístico más complejo con miras a evaluar la covarianza en la estabilización de estos indicadores o en el estado o calidad de vida del paciente.

Evaluar la posibilidad de realizar estudios experimentales en condiciones más amplias con mediciones más simples.

Realizar estudios longitudinales en pacientes con la patología evaluando la influencia del fármaco durante un tiempo más prolongado.

Difundir los resultados obtenidos con el fin de potenciar la realización de estudios que permitan contar con muestras estadísticamente representativas de la población de una provincia, por lo menos.



CAPÍTULO VIII

8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Tang Y, Zhang X, Ji L, Mi X, Liu F, Yang Lea. Clinicopathological and outcome analysis of adult lupus nephritis patients in China. *Int Urol Nephrol*. 2015 Marzo; 47(3).
2. Musa RyQA. Lupus Eritomatoso. [Online].; 2020 [cited 2020 abril 02. Available from: [Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499817/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499817/).
3. Izquierdo M, Rodriguez E, Rúa-Figueroa I. Characterization of Patients With Lupus Nephritis Included in a Large Cohort From the Spanish Society of Rheumatology Registry of Patients With Systemic Lupus Erythematosus (RELESSER). *Medicine (Baltimore)*. 2016 Marzo; 95(9)(e2891).
4. Zurita LyCA. Rituximab en nefritis lúpica: una revisión no sistemática. *Reumatol Clínica*. 2016 Jul; 12(4).
5. Chen Y SJZKYYyLG. Treatment for lupus nephritis: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *The Journal of reumatology*. 2017 Jul; 37(7).
6. Zhiqing Z, Hongyan L, Hongzhen Z, Tianbiao Z. Clinical efficacy and safety of rituximab in lupus nephritis. *PubMed*. 2019; 13: p. 845-856.
7. Robles S. Determinación de las características clínicas y biomarcadores, asociadas al desarrollo de nefropatía lúpica en los pacientes con Lupus eritematoso sistémico del Hospital Eugenio Espejo en el periodo enero de 2015 a diciembre de 2017. Trabajo de titulación. Quito: PUCE, Medicina Interna; 2017.
8. Mieles A. Enfermedad renal crónica por nefritis lúpica en pacientes del hospital Abel Gilbert Pontón. Trabajo de titulación. Guayaquil: Universidad De Guayaquil, Ciencias Médicas; 2018.
9. Abrisqueta P. Tratamiento de primera línea con rituximab combinado con fluradabina, ciclofosfamida y mitroxantrone (R-FCM) y mantenimiento con rituximab en pacientes con leucemia linfática crónica. Trabajo de titulación de doctorado. Barcelona: Universidad de Barcelona, Medicina; 2014.
10. Aroca G. Propuesta de un modelo de gestión de salud de la nefritis lúpica basado en la problemática clínica y su impacto socio-sanitario en la región caribe colombiana [Internet]. Ediciones Universidad Simón Bolívar; 2017 Barranquilla: Ministerio de Educación; 2017.
11. Garcia J. Lupus Eritomatoso. In Garcia J. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría*.; 2014. p. 59 - 64.
12. Pacheco C, Sant H, Santos H, Díaz MML, al e. Nefritis Lúpica: Nuevas Propuestas Diagnósticas y Controversias para el Desarrollo de Nuevas Terapias. *Arch Med*. 2018 diciembre; 14(4).
13. Hahn , B , McMahon W, Wallace D, Fitz Jea. American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Case Definition, Treatment and Management of Lupus Nephritis. *Arthritis Care Res*. 2012 unio; 64(6).
14. Petri O, Gondon GyMJ. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug; 64(8).



- 15 Pinto L. Nefropatía lúpica. Rev Colomb Nefrol. 2014 Jul; 1(2).
- 16 Espinoza G, Cuevas V, Mamani Y, Jiménez MyGJ. Características clínico-epidemiológicas de la nefritis lúpica en pacientes con lupus en el Complejo Hospitalario Viedma, gestión 2010-2015. Rev Cient Cienc Méd. 2015 Marz; 18(2).
- 17 Alexandre AR CPID. Very delayed lupus nephritis: a report of three cases and literature review. Lupus Sci Med. 2018 Jan; 5(1).
- 18 Mac Namara MyRG. ¿Es efectivo el rituximab para la inducción de remisión en nefritis lúpica? MedWave. 2014 Julio; 14(7).
- 19 Ruiz Irastorza G, Espinosa G, Frutos M, Jimenez Alonso J, Praga M, Pallarés L, et al. Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. Documento de consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.). Nefrología. 2012 Jun; 32(1).
- 20 Bajema I, Wilhelmus SyAC. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. Kidney Int. 2018 Apr; 93(4).
- 21 Beckwith HyLL. Rituximab in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. Nephron Clin Pract. 2014 Nov; 128(3 - 4).
- 22 Mok C. Mycophenolate mofetil for lupus nephritis: an update. Expert Review of clinical immunology. 2015 Sep; 11(12).
- 23 Condon M, Ashby D, Pepper R, Cook H, Levy J, Griffith M, et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. Ann Rheum Dis. 2013 Aug; 72(8).
- 24 Silvariño R, Ottati GyNÓ. Nefropatía lúpica. Rev Chile Nefro. 2015 Jun; 31(1).
- 25 Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. Drug Saf. 2014 Jun; 4(37).
- 26 Schwartz N GB. The pathogenesis, diagnosis and treatment of lupus nephritis. Curr Opin Rheumatol. 2014 Sep; 26(5).
- 27 Mok C, Kwok RyYP. Effect of renal disease on the standardized mortality ratio and life expectancy of patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2013 Aug; 65(8).
- 28 Wilhelmus S, Bajema I, Bertsias G, Boumpas D, Gordón C, Lightstone L, et al. Lupus nephritis management guidelines compared. Nephrol Dial Transplant. 2015 Ap; 15(1).



- 29 Samir V P, Salem A, Sergey B, Brad H. R. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. American Journal Kidney Diseases. 2020 Marzo; 76(2): p. 265-281.
- 30 Gomez Mendez LM, Cascino MD, Garg J, Katsumoto TR, Brakeman P, Dall M, et al. Peripheral Blood B Cell Depletion after Rituximab and Complete Response in Lupus Nephritis. PubMed. 2018 Octubre; 13(10): p. 1502-1509.
- 31 Kronbichler A, Brezina B, Gauckler P, Quintana LF, Jayne DRW. Refracory lupus nephritis: When, why and how to treat. ELSEVIER. 2019; 18: p. 510-518.
- 32 Sociedad Española de Nefrología. Calculadora de Funcion Renal. [Online].; 2020 [cited 2020 Septiembre 15]. Available from: <https://www.senefro.org/modules.php?name=calcfg>.
- 33 Rivera F, Villabón P, Sanchez P, Anaya S, González L, Rivera I, et al. Lupus Eritematoso Sistemico.Nefropatía Lupica. [Online].; 2020 [cited 2021 Abril 20]. Available from: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-lupus-eritematoso-sistemico-nefropatia-lupica--263>.
- 34 Vaca Sánchez R. Prevalencia de la presentación clínico- patologica de la nefropatia lupica en pacientes que han acudido al servicio de Nefrología del Hospital Carlos Andrade Marín, Quito, de enero 2011 a diciembre 2015. [Online].; 2016 [cited 2021 abril 20]. Available from: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/11250/1/T-UCE-0006-011-2016.pdf>.
- 35 Galindo M, Rodríguez E, Rúa I. Characterization of Patients With Lupus Nephritis Included in a Large Cohort From the Spanish Society of Rheumatology Registry of Patients With Systemic Lupus Erythematosus (RELESSER). Medicine(Baltimore). 2016 Marzo; 95(9)(e2891).
- 36 Silvariño R, Ottati G, Noboa Ó. Nefropatía lúpica. Revista Médica del Uruguay. 2015 marzo; 31(1).
- 37 Parreño Ramirez LE. Caracterizacion de los pacientes sometidos a Biopsia Renal percutánea en el departamento de Nefrologia del Hospital Carlos Andrade Marin, 2010- 2015. [Online].; 2016 [cited 2021 Febrero 21]. Available from: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/06/1000436/revista-1-enero-2016-art-7.pdf>.
- 38 Pérez Santana A. Universidad Autonoma de San Luis Potosí. [Online].; 2020 [cited 2021 abril 15]. Available from: <http://ninive.uaslp.mx/xmlui/bitstream/handle/i/5910/TesisE.FM.2020.Factores.P%C3%A9rez.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- 39 Chavarot N, Verhelst D, Pardon A. Riruximab alone as induction therapy for membranous lupus nephritis: A multicenter retrospective study. Medicine (Baltimore). 2017 Julio; e7429.
- 40 Alshaiki F, Obaid E, Almuallim A, Taha R, El-Haddad H, Almoallim H. Outcomes of rituximab therapy in refractory lupus: A meta-analysis. Eur J Rhematol. 2018 Julio; 5(2)(118-126).
- 41 Díaz C, Croca S, Sangle S, M Vital E, Catapano F, Martínez-Berriotxo A, et al. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis:pooled data from European cohorts. Autoimmun Rev. 2012 Marzo; 11(5)(357-64).



CAPÍTULO IX

9. ANEXOS

9.1 ANEXO 1. Operalización de variables.

VARIABLE	DEFINICIÓN	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA
Sexo	Diferencias biológicas que distinguen a hombres y mujeres.	Fenotipo	Registro de historia clínica	Nominal dicotómica 1. Hombre 2. Mujer
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el periodo actual.	Tiempo	Registro de historia clínica	Cuantitativa continua 1. 20 – 29 años 2. 30 – 39 años 3. 40 – 49 años 4. 50 – 59 años 5. > 60 años
Peso	Masa corporal de una persona expresada en kilogramos	Kilogramos (Kg)	Registro de historia clínica	Cuantitativa continua 1. 40-59 KG 2. 60-79 KG 3. 80-99 KG 4. >100 KG
Clase de Nefritis Lúpica	Tipo histológico de daño renal causado por (LES)	Histopatología	Registro de historia clínica (informe de biopsia renal)	Cualitativa ordinal 1. Clase I 2. Clase II 3. Clase III 4. Clase IV 5. Clase V 6. Clase VI



Creatinina plasmática	Producto final orgánico del metabolismo de la creatina.	mg/dl	Registro de historia clínica (laboratorio)	<p>Cuantitativa continua</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mujeres: 0,5 a 1,1 mg/dl 2. Hombre: 0,6 a 1,2 mg/dl
Clearance de creatinina	Medida de la tasa de filtración glomerular	ml/min	<p>Registro de la historia clínica (laboratorio)</p> <p>Calculadora digital.</p> <p>(fórmula de CKD-EPI)</p>	<p>Cualitativa ordinal</p> <p>Estadio 1: > 90ml/min/1,73m² con marcadores de daño renal (albuminuria, hematuria, alteración de pruebas de imagen)</p> <p>Estadio 2: 60-89ml/min/1,73m² con marcadores de daño renal. (albuminuria, hematuria, alteración de pruebas de imagen)</p> <p>Estadio 3A: 45-59ml/min/1,73m²</p> <p>Estadio 3B: 30-44ml/min/1,73m².</p> <p>Estadio 4: 16-29ml/min/1,73m²</p> <p>Estadio 5: <15ml/min/1,73m²</p>
Proteinuria de 24 horas.	Medida del valor de proteínas plasmáticas presentes en orina en 24 horas	mg/dL	Registro de la historia clínica (laboratorio)	<p>Cuantitativa ordinal</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Normal: <30mg/dL 2. Microalbuminuria: 30-300 mg/dL 3. Macroalbuminuria: 300 mg/dL



9.2 ANEXO 2. Formulario de recolección de datos.



**UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE MEDICINA**

**EFICACIA DEL RITUXIMAB CON BASE EN LOS VALORES DE
PROTEINURIA Y CLEARANCE DE CREATININA EN PACIENTES
CON NEFRITIS LÚPICA EN EL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO
ARTEAGA DURANTE EL AÑO 2018**

FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS N° ____

DATOS DEL PACIENTE										
Número de historia clínica										
Sexo	Hombre							Mujer		
Edad										
Peso (kg)										
DATOS DE BIOPSIA										
Clase de Nefritis Lúpica	I		II		III		IV		V	VI
DATOS DE LABORATORIO										
	V. previos	3° mes	6° mes	9° mes	12° mes					
Creatinina Plasmática										
Clearance de creatinina										
Proteinuria										