



Archivos Venezolanos de Farmacología y
Terapéutica
ISSN: 0798-0264
revista.avft@gmail.com
Sociedad Venezolana de Farmacología Clínica y
Terapéutica
República Bolivariana de Venezuela

Medición de la respuesta a la inducción y mortalidad en 414 pacientes con Nefritis Lúpica en la Región Caribe Colombiana

Peña-Vargas, William; Aroca Martínez, Gustavo; González-Torres, Henry J.; Iglesia-Gamarra, Antonio; García-Tolosa, Raúl; Pérez-Padilla, Rafael; Chartouni-Narvaez, Stefani; Cadena-Bonfanti, Andrés
Medición de la respuesta a la inducción y mortalidad en 414 pacientes con Nefritis Lúpica en la Región Caribe Colombiana

Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica, vol. 40, núm. 1, 2021

Sociedad Venezolana de Farmacología Clínica y Terapéutica, República Bolivariana de Venezuela

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=55971233017>

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.4676164>

Derechos reservados. Queda prohibida la reproducción total o parcial de todo el material contenido en la revista sin el consentimiento por escrito del editor en jefe



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-SinDerivar 4.0 Internacional.

Medición de la respuesta a la inducción y mortalidad en 414 pacientes con Nefritis Lúpica en la Región Caribe Colombiana

Measurement of the response to induction and mortality in 414 patients with Lupus Nephritis in the Colombian Caribbean Region

William Peña-Vargas
Universidad Simón Bolívar, Colombia
 drwilliamarturo@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.4676164>
 Redalyc: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=55971233017>

Gustavo Aroca Martínez
Universidad Simón Bolívar, Colombia

Henry J. González-Torres
Universidad Simón Bolívar, Colombia

Antonio Iglesia-Gamarra
Universidad Nacional de Colombia, Colombia

Raúl García-Tolosa
Universidad Simón Bolívar, Colombia

Rafael Pérez-Padilla
Universidad Simón Bolívar, Colombia

Stefani Chartouni-Narvaez
Universidad Simón Bolívar, Colombia

Andrés Cadena-Bonfanti
Universidad Simón Bolívar, Colombia

Recepción: 28 Diciembre 2020
 Aprobación: 15 Enero 2021
 Publicación: 10 Febrero 2021

RESUMEN:

Objetivo: Evaluar la respuesta al tratamiento de inducción con dos esquemas de tratamiento, uno con Mofetil Micofenolato (MMF) y otro con Ciclofosfamida (CFM), así como la mortalidad, en una serie de casos con Nefritis Lúpica (NL) en la región del Caribe colombiano.

Método: Se realizó un estudio analítico con 414 pacientes con diagnóstico de NL clases III, IV y V confirmado por biopsia y tratados entre los años 2008-2020. Se evaluó la disminución de la Creatinina Sérica (CrSr) y Proteinuria en 24 hrs (Prot24hrs) en respuesta al tratamiento de inducción a la remisión (parcial o completa), así como la mortalidad y sus causas en los dos esquemas de tratamiento.

Resultados: Se evaluaron 414 pacientes, de los cuales el 87% eran mujeres. La edad promedio fue de 37 ± 13 años. 324 fueron tratados con MMF y 90 CFM. La clase histológica predominante fue la clase IV (668,2%). La prot24hrs mostró una disminución en ambos esquemas, la Clase IV tratada con MMF mostró una disminución significativa ($p=0,0019$). La CFM disminuyó significativamente la CrSr ($p=0,0025$), especialmente en las Clases III ($p=0,0038$) y IV ($p=0,0012$). El tratamiento con MMF no disminuyó significativamente la CrSr, a excepción de la Clase V (0,0046). No hubo diferencias significativas en cuanto a la respuesta (remisión parcial o completa) entre esquemas, ni en la mortalidad o sus causas ($p=0,4215$).

Conclusiones: Ambos esquemas pueden utilizarse para la inducción en los pacientes con NL, ya que tienen perfiles de efectividad y seguridad similares. La alta mortalidad por causas infecciosas indica la necesidad de realizar un mayor control sobre los pacientes y en la educación para la prevención de esta causa.

PALABRAS CLAVE: Nefritis Lúpica, Inducción, Biopsia Renal, Micofenolato, Ciclofosfamida, Mortalidad.

ABSTRACT:

Objective: To evaluate the response to induction treatment with two treatment regimens, one with Mycophenolate Mofetil (MMF) and the other with Cyclophosphamide (CFM), and mortality in a series of cases with Lupus Nephritis (LN) in the Colombian Caribbean region.

Method: An analytical study was carried out with 414 patients with a diagnosis of LN classes III, IV and V confirmed by biopsy and treated between the years 2008-2020. The decrease in Serum Creatinine (CrSr) and Proteinuria in 24 hrs (Prot24hrs), in response to remission induction treatment (partial or complete), as well as mortality and its causes in the two treatment schedules were evaluated.

Results: 414 patients were evaluated, of which 87% were women. The mean age was 37 ± 13 years. 324 were treated with MMF and 90 CFM. The predominant histological class was class IV (668.2%). Prot24hrs showed a decrease in both regimens, Class IV treated with MMF showed a significant decrease ($p=0.0019$). The CFM treatment significantly decreased the CrSr ($p=0.0025$), especially in Classes III ($p: 0.0038$) and IV ($p: 0.0012$); MMF did not decrease significantly for this parameter except for Class V (0.0046). There were no significant differences in response (partial or complete remission) between regimens, nor in mortality or its causes ($p=0.4215$).

Conclusions: Both schemes can be used for induction in patients with LN, they have similar effectiveness and safety profiles. The high mortality from infectious causes indicates the need for greater control over patients and in education for the prevention of this cause.

KEYWORDS: Lupus Nephritis, Induction, Renal Biopsy, Mycophenolate, Cyclophosphamide, Mortality.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la producción de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos nucleares y citoplasmáticos que conducen a una inflamación sistémica crónica que puede afectar a múltiples órganos principales. Un contribuyente significativo a la morbilidad y mortalidad en pacientes con LES es la enfermedad renal conocida como nefritis lúpica (NL)^{1,2}, que tiene un amplio espectro de presentaciones clínicas y patológicas que conducen a diferentes pronósticos en estos pacientes³. Afecta al 40-70% de los pacientes con LES, con una incidencia exacta que depende de factores como la raza, la edad y el sexo⁴.

En los Estados Unidos aproximadamente el 35% de los adultos con LES tienen evidencia clínica de nefritis lúpica en el momento del diagnóstico y entre el 50-60% desarrollan nefritis durante los siguientes 10 años después del diagnóstico⁵; en la población asiática la incidencia de NL es 55%, en africanos 51%, en hispanos 43% y en caucásicos 14%⁶. En Colombia, en un estudio realizado en Medellín, se encontró una incidencia de NL en el 77% de los pacientes durante el primer año de evolución del LES y en la región del Caribe se ha encontrado un rango de incidencia entre 50 y 55% en algún momento de la evolución de la enfermedad⁷. En general, la supervivencia de los pacientes con LES es del 95% a los 5 años después del diagnóstico, estas cifras se reducen significativamente una vez que se establece el NL, alcanzando el 88% a los 10 años e incluso menor en los pacientes afroamericanos⁸.

La manifestación clínica más frecuente en el paciente con nefritis lúpica es la proteinuria que se presenta en casi el 100% de los pacientes, el 50% de los casos ocurre en rango no nefrótico y el otro 50% asociado a síndrome nefrótico establecido. Otras manifestaciones frecuentes son hematuria microscópica (80%), anomalía tubular (70%) e insuficiencia renal (60%). La hipertensión arterial y los cilindros hemáticos se producen en el 30% de los pacientes. La insuficiencia renal rápidamente progresiva ocurre en menos del 15% de los pacientes y menos del 5% presenta hematuria macroscópica⁹.

El diagnóstico confirmatorio de NL se realiza mediante biopsia. Siguiendo la clasificación de 2003 de la Sociedad Internacional de Nefrología/Patología Renal (ISN/RPS) dividida en seis clases. Habitualmente, las clases I y II del ISN/RNP son asintomáticas clínicamente y no requieren tratamiento, y si existen hallazgos

clínicos sería necesaria una nueva biopsia para descartar otros procesos o una evolución hacia otra clase. Los esquemas propuestos a continuación tienen evidencia y apoyo para las clases III, IV y V. La clase VI por definición corresponde a la categoría G5 de la clasificación de la *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) para **Enfermedad renal crónica (ERC)**, lo que significa que el tratamiento inmunosupresor no está justificado por ser una condición irreversible¹⁰.

En cuanto al tratamiento farmacológico de la nefritis lúpica, los principales objetivos son mejorar la función renal, disminuir la proteinuria, corregir los marcadores inmunológicos y prevenir o reducir el daño orgánico acumulativo¹¹. Sin embargo, aún quedan ciertas necesidades insatisfechas ya que la inducción terapéutica en pacientes con NL se caracteriza por una remisión lenta, además, los pacientes están expuestos a sustancias tóxicas y solo el 25% de los pacientes logra una respuesta renal completa¹.

El tratamiento actual consta de dos fases: una fase de inducción inicial y una fase de mantenimiento, típicamente se han usado esteroides en combinación con uno de dos agentes inmunosupresores para la inducción terapéutica: ciclofosfamida (CFM) o micofenolato de mofetilo (MMF). Usar CFM en uno de los dos regímenes propuestos por los Institutos Nacionales de Salud (NIH) que sugiere pulsos intravenosos mensuales de 0,5-1 gr/m² durante 6 meses o el ensayo de nefritis por EUROLUPUS (ELNT) que propone pulsos intravenosos de 500 mg cada uno dos semanas para seis dosis y MMF en dosis de 2 gr/día durante 6 meses. Seguida de la fase de mantenimiento con azatioprina o MMF¹².

Por otro lado, existe evidencia que sugiere variabilidad en la respuesta al tratamiento según el grupo étnico y el área geográfica a la que pertenece determinado paciente, por ejemplo, un estudio realizado en población taiwanesa mostró mejores resultados a dosis más bajas de MMF y otro estudio realizado mostró que los afroamericanos y los hispanos con NL tienen menos respuesta a la inducción realizada con CFM intravenoso⁵.

Teniendo en cuenta la mezcla racial inherente a la región del Caribe colombiano⁷ es necesario determinar qué agente inmunomodulador genera la mejor respuesta al realizar inducción terapéutica en pacientes con NL que acuden a la Clínica de la Costa, Colombia, Barranquilla con el propósito de tener mejores resultados en cuanto a remisión de la enfermedad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico en una clínica de complejidad de cuarto nivel en la costa caribe colombiana, durante el período de enero de 2008 a diciembre de 2018, para lo cual se realizaron 409 historias clínicas de pacientes que fueron biopsiados y clasificados con nefritis lúpica (NL) clase III, IV y V fueron seleccionados mediante el sistema del ISN/RPS 2003, que recibieron tratamiento de inducción con MMF (dosis 2 gr/día durante seis meses) o CFM (500 mg IV cada 15 días durante tres meses) (esquema EUROLUPUS)¹³. Los pacientes se clasificaron según la respuesta clínica considerando los criterios del American College of Rheumatology en remisión completa, remisión parcial y no remisión. Los datos analíticos evaluados considerados fueron proteinuria g/día, creatinina sérica mg/dL, hematuria, anti-dsDNA, C3 y C4 y tasa de filtración glomerular (TFG) mediante la ecuación Modificación de la dieta en la enfermedad renal (MDRD).

Se incluyeron 4141 pacientes con diagnóstico de NL. Se seleccionaron todos los pacientes con un diagnóstico confirmado de NL mediante biopsia incluidos en NEFRORED¹⁴. De los cuales 314 fueron tratados con MMF y 95 con CFM.

Se realizó estadística descriptiva para variables demográficas y fisiológicas renales, χ^2 o prueba de Fisher, se consideraron significativos valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se les realizaron 446 biopsia, de las cuales 414 cumplieron criterios de selección. De estos el 87% fueron mujeres, siendo, la proporción de sexo de 1:8, relación hombre:mujer. La edad promedio fue de 37 ± 13 años. Con una edad mínima de 16 años y una máxima de 88 años.

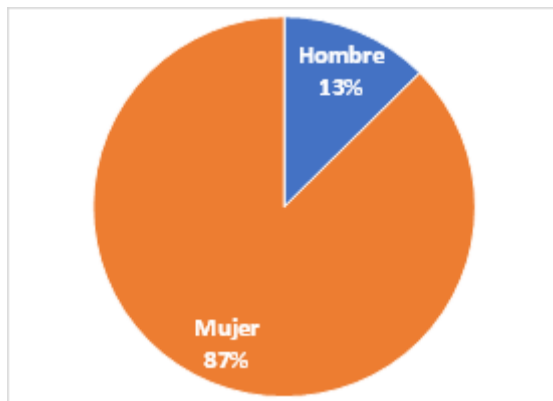


FIGURA 1.
Distribución por sexo y por edad.

Los rangos etáreos de mayor frecuencia fueron adulto (27-59 años) con 295 pacientes (71,26%) y adulto joven (18 – 26 años) con 86 (20,77%). La edad promedio para los hombres fue 38 ± 13 años y para las mujeres 37 ± 13 años, sin encontrarse diferencia significativa para la edad ($p=0,5817$).

TABLA 1.
Distribución por Grupo Etáreo por Sexo de acuerdo con Terapia de Inducción

Grupo Etáreo CFM	MMF	TOTAL
1. Adolescente (Menos de 18 años)	2 (2.22%)	7 (2.16%)
2. Adulto Joven (18 - 26 años)	18 (20%)	68 (20.99%)
3. Adulto (27 - 59 años)	62 (68.89%)	233 (71.91%)
4. Adulto Mayor (60 - 74 años)	8 (8.89%)	13 (4.01%)
5. Anciano (75 años o más)	-	3 (0.93%)
TOTAL	90 (21.74%)	414 (78.26%) (100%)

La mediana (P_{50}) del Índice de Actividad fue de 6pts (P_{25} : 3pts; P_{75} : 11pts) y un Rango Intercuartil de 8pts, para los Hombres el P_{50} fue de 7pts y para las mujeres fue de 8pts, sin diferencia entre los sexos para el Índice de Actividad ($p=0,2829$). En cuanto al Índice de Cronicidad, la mediana (P_{50}) fue de 5pts (P_{25} : 2pts; P_{75} : 7pts) y un Rango Intercuartil de 5pts, para los hombres fue de 3pts y 5pts para las mujeres, no se encontró diferencia significativa entre las medianas ($p= 0,1106$).

TABLA 2.
Esquema de Inducción a la Remisión utilizado por sexo

Esquema	Hombre	Mujer	TOTAL	p-valor
CFM	15 (16.7%)	39 (12%)	54 (13%)	0.3340
MMF	75 (83.3%)	285 (88%)	360 (87%)	0.1596
TOTAL	90 (21.7%)	324 (78.3%)	414 (100%)	-

Tal y como se observa en la Tabla 2, el 87% de los pacientes fueron tratados con MMF con la finalidad de Inducir a la remisión. Sin embargo, una prueba de independencia de χ^2 mostró que no había una asociación significativa entre el sexo y el esquema de tratamiento para inducción (χ^2 : 0.0043, $p = 0,947$).

TABLA 3.
Esquema de Inducción a la Remisión por Clase Histopatológica

Clase CFM	MMF	TOTAL	p-valor	
III	14 (25.9%)	82 (22.8%)	96 (21.5%)	0.4028
IV	34 (63.0%)	270 (75.0%)	304 (68.2%)	0.0836
V	6 (11.1%)	8 (2.2%)	14 (3.14%)	0.2601
Total	54 (13.0%)	360 (87.0%)	414 (100%)	-

Las clases membrano-proliferativa (Clase III y IV) representaron el 89,7% de las biopsias. Aunque la Clase V el esquema de mayor representatividad fue con CFM (11,1%) con respecto al esquema con MMF (2,2%), no se observó una diferencia al comparar directamente los valores porcentuales; sin embargo, al evaluar la tendencia global mediante un χ^2 , se observó que existe una tendencia marcada a tratar la clase membranosa (Clase V) con CFM que con MMF (χ^2 : 12.098; $p=0,002353$).

TABLA 4.
Comportamiento de la CrSr de acuerdo con la Clase Histopatológica por Esquema de Inducción a la Remisión

Esquema	Clase	Basal	6 meses	p-valor
CFM	III	2.46±1.89	1.43±1.17	0.0038
	IV	1.98±1.00	1.56±1.07	0.0012
	V	1.90±0.28	1.43±0.61	0.3492
	Global	2.06±1.18	1.53±1.07	0.0025
MMF	III	1.17±0.46	1.18±0.70	0.5111
	IV	1.22±0.45	1.39±0.80	0.9973
	V	1.25±0.32	0.89±0.23	0.0049
	Global	1.21±0.45	1.33±0.77	0.9869

El promedio global de la CrSr de los pacientes tratados con CFM fue de 2.06 ± 1.18 . Se encontró que la CFM tuvo una respuesta significativa en las clases III y IV, con un delta de 1.03 ± 0.72 para la Clase III y de 0.42 ± 0.07 la clase IV, y aunque no se observó un delta significativo para la clase V, se observó una disminución del parámetro (mejoría). A nivel global se observó un marcado descenso de la CrSr ($p=0,0025$), evidenciando la acción de la CFM en la mejoría para este parámetro (Tabla 4).

En cuanto al MMF, el valor global de la CrSr fue de $1,21 \pm 0,45$. a excepción de la Clase V, la cual disminuyó los valores significativamente ($p=0,0049$) con un delta de $0,32 \pm 0,11$. Los niveles de CrSr en las clases III y IV fueron erráticos con una alta variabilidad, aumentaron en las clases membrano-proliferativas (Tabla 4).

TABLA 5.
Comportamiento de la Prot24hrs de acuerdo con la Clase Histopatológica por Esquema de Inducción a la Remisión.

Esquema	Clase	Basal	3 meses	p-valor
CFM	III	1422.83±624.86	1219.58±844.12	0.2547
	IV	1811.09±1264.31	1571.07±1832.43	0.2086
	V	1796.00±936.20	1579.00±183.80	0.1037
	Global	1754.04±1172.22	1483.72±1685.16	0.1426
MMF	III	1430.54±694.94	1350.72±1192.90	0.3206
	IV	1507.42±679.82	1289.91±898.65	0.0019
	V	1348.30±400.45	1319.00±891.58	0.4627
	Global	1485.53±675.35	1304.12±966.92	0.0037

En cuanto a la Prot24hrs (Tabla 5), se observó que a la CFM no fue eficaz en el manejo de este parámetro, aunque si se observó una tendencia a la disminución en todas las clases histopatológicas, esta no fue estadísticamente significativa (0,1426).

Los valores de Prot24hrs en los pacientes tratados con MMF, se observó una disminución global de este parámetro ($p=0,0037$). Esta disminución se observó más marcada en la clase IV, la cual tuvo un delta de $217,51 \pm 218,83$, aunque con una variabilidad alta, fue una disminución estadísticamente significativa ($p=0,0019$).

TABLA 6.
Respuesta de acuerdo con esquema de inducción a la remisión

REMISIÓN	CFM	MMF	TOTAL	p-valor
Completa	38 (37,25%)	140 (40,7%)	178 (39,91%)	0,3486
Parcial	16 (15,63%)	48 (13,95%)	64 (14,35%)	0,4349
No Remisión	48 (47,06%)	156 (45,35%)	204 (45,74%)	0,4176
TOTAL	102 (22,87%)	344 (77,13%)	446 (100%)	-

La tasa de respuesta (Remisión Completa o Parcial) fue para CFM del 52,94% y para 54,65%, sin diferencia entre los esquemas de tratamientos para la Inducción a la Remisión ($p=0,4122$). Así mismo, ambos esquemas tuvieron la misma proporción en cuanto a Respuesta Completa ($p=0,3486$) y Parcial ($p=0,4349$) (Tabla 6).

TABLA 7.
Mortalidad de acuerdo con el esquema de tratamiento para la Inducción a la Remisión

Mortalidad	CFM	MMF	TOTAL	p-valor
Si	19 (18,63%)	71 (20,64%)	90 (20,17%)	0,4215
No	83 (81,37%)	273 (79,36%)	356 (79,82%)	0,3416
TOTAL	102 (100%)	344 (100%)	446 (100%)	-

La mortalidad global fue del 20,17%. No se encontró diferencia entre los esquemas de tratamiento, ambos tuvieron igual representación porcentual en cuanto a mortalidad ($p=0,4215$), aunque se observó un leve aumento de esta en el esquema con MMF, sin ser estadísticamente significativo (Tabla 7).

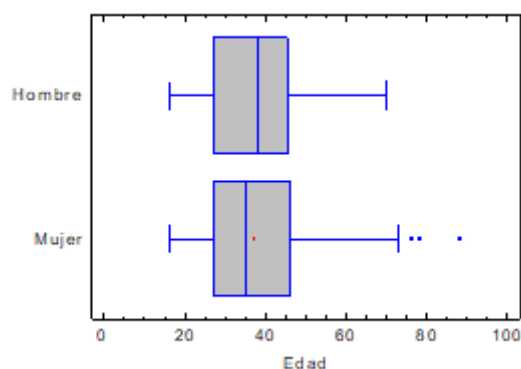


FIGURA 2.

Causas de Muerte de los pacientes durante la fase de Inducción a la Remisión

La principal causa de muerte de los pacientes fueron las causas infecciosas (11%), en ambos esquemas no se encontró diferencia para esta causa de muerte ($p=0,456$); la segunda causa de muerte fueron las causas Cardiovasculares (6%), así mismo tampoco se encontró diferencia entre los esquemas ($p=0,6242$), es decir, que las causas de muertes no se encuentran asociadas al esquema de tratamiento utilizado para inducir a la remisión.

DISCUSIÓN

Existe una documentada evidencia de la alta incidencia del LES y de su afectación renal NL, en las mujeres^{15,16}, especialmente en aquellas en los primeros años de su edad fértil¹⁶. Esto debido a la asociación que existe entre el cambio hormonal en la transición de la mujer sin desarrollo sexual a mujer fértil, lo cual requiere una serie de ajustes y de regulaciones adicionales hormonales que en los hombres no se presenta^{17,18}. Este hallazgo es reiterativo y esperado en los estudios poblacionales, así como la relación hombre:mujer, en los prácticamente todos los estudios poblacionales de LES y NL, y en general de las enfermedades autoinmunes, la proporción de los hombres es menor con respecto a las mujeres (1:9)¹⁹⁻²¹.

El LES y la NL en los hombres suele tener manifestaciones más graves, y aunque en los niveles los niveles de Prot24hrs, cilinduria y albumina sérica asociados con la mortalidad suele ser similares a la de las mujeres, la diferencia está relacionada a las manifestaciones de actividad sistémica del LES^{22,23}, medida por SLEDAI, por sus siglas en inglés (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index – SLEDAI*)²³. Esta diferencia también se encuentra asociada a la etnicidad de los pacientes^{24,25}, en este aspecto la región caribe colombiana es muy diferente a otras regiones del país, es una región geográfica que presenta tanta variabilidad genotípica, que hace imposible correlacionar la presentación o gravedad de una patología a un patrón fenotípico definido²⁶ como en otras partes del mundo²⁷.

Los índices histopatológicos de actividad y cronicidad de la NL (Activity and Chronicity Index in Lupus Nephritis – ACINL) son la manera más objetiva de establecer el daño en el riñón, evaluado a través de la biopsia²⁸. Estos índices no fueron diseñados para realizar diferencias entre sexos y/o grupos poblacionales, ya que solo se basan en la biopsia y la evaluación busca ser objetivo sin embargo, se presenta mucha diferencia entre observadores, así usen el mismo score, esto explica porque en el presente estudio no hubo diferencias entre sexos²⁹.

En principio, estos índices junto con el patrón histopatológico, evaluado en la biopsia renal, podrían definir entre determinar un esquema de inducción a la remisión u otro, ya que ayudan a escoger entre dos opciones de tratamiento médico³⁰. Sin embargo, para el caso estudiado este apoyo al parecer no fue usado, ya que no

se encontró diferencia entre el valor obtenido en el índice, la clase histológica y el esquema de tratamiento para la inducción escogida, lo que explicaría por qué las clases III y IV no fueron mayormente inducidas con MMF en comparación del esquema con CFM, ya que hay reportes que esta clase funciona mejor con este fármaco que la alterativa asociada³¹.

Al igual que en otros reportes, tanto la remisión completa como la parcial no se encontró diferencia en utilizar CFM y MMF³²⁻³⁴, así mismo varios metaanálisis mencionan que el MMF mejora la utilización del C3, aumenta la tasa de remisión completa y se indica en los pacientes que no responden con CFM³⁵⁻³⁷, lo cual, lleva a pensar que quizás hay otros factores, como los genéticos que determinan la respuesta al tratamiento inmunosupresor que no fueron descritos o tenidos en cuenta y que son determinantes en la inmunosupresión farmacológica^{38,39}.

Además de la respuesta a la inducción, es de notar que independiente a la clase histopatológica, la respuesta fue muy similar en ambos esquemas³²⁻³⁴, incluso al evaluar clase por clase, resultado que ya había sido descrito en la administración de dosis bajas de MMF y pulsos con CFM^{40,41}. Esto plantea, nuevamente, que los factores en aquellos estudios donde el MMF tuvo mejores resultados y se recomienda su uso en primera línea⁴² habían otros factores que posibilitaban una mejor adherencia, seguimiento y por lo tanto la respuesta⁴³.

De acuerdo con el mecanismo de acción la farmacoterapia, se puede dividir en cuatro grupos: fármacos antiinflamatorios de la familia de los corticosteroides, inhibidores de la vía de la calcineurina, fármacos citotóxicos o antiproliferativos y anticuerpos específicos⁴⁴. En este orden de ideas, nuestros resultados acerca de la CrSr y la Proteinuria de 24hrs se explican por los mecanismos de acción tanto de la CFM como del MMF. Efectivamente, siendo el primero un citostático tiene una acción más sistémica, mientras que el segundo es un inhibidor de la síntesis de las purinas a través de la inhibición de la monofosfato de inosina deshidrogenasa, siendo de acción específica de los Linfocitos T y B, ya que estos dependen de dicha enzima para síntesis de purinas^{44,45}.

Otro aspecto relevante en el presente estudio es la mortalidad elevada de un 20%, para la fase de inducción; estos valores registrados no son ajenos a los países en vía de desarrollo, donde la mortalidad se ha reportado cercana del 20%,^{46,47} concordante con lo reportado para los países en vía de desarrollo como Colombia.

En cuanto a las causas de muerte, las infecciosas fueron las más prevalentes esto responde a dos escenarios el primero, la inmunosupresión del tratamiento para NL⁴⁸ y el segundo es la situación sanitaria de los países en desarrollo⁴⁶. La segunda causa de mortalidad fue las cardiovasculares. Esto se explica porque la Enfermedad Rena Crónica es un factor de riesgo para los eventos de isquémicos y la gran mayoría de los pacientes con NL presentan cuadros de proteinurias subnefrótico asociados a daño endotelial⁴⁹.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Koutsokeras T, Healy T. Systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. 2014.
2. Gurevitz SL, Snyder JA, Wessel EK, Frey J, Williamson BA. Systemic lupus erythematosus: A review of the disease and treatment options. *Consult Pharm*. 2013;28(2):110-121. doi:10.4140/TCP.n.2013.110
3. Zubair A, Frieri M. Lupus nephritis: Review of the LITERATURE. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13(6):580-586. doi:10.1007/s11882-013-0394-4
4. Mohan C, Putterman C. Genetics and pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(6):329-341. doi:10.1038/nrneph.2015.33
5. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(6):797-808. doi:10.1002/acr.21664
6. Jr GM. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups . XII . Risk. 2014;(September 2001):152-160.

7. Aroca-Martínez G. *Propuesta de Un Modelo de Gestion de Salud de La Nefritis Lupica.*; 2017.
8. Cervera R, Khamashta M a, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(5):299-308. doi:10.1097/01.md.0000091181.93122.55
9. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(5):825-835. doi:10.2215/CJN.05780616
10. Wilhelmus S, Bajema IM, Bertias GK, et al. Lupus nephritis management guidelines compared. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(6):904-913. doi:10.1093/ndt/gfv102
11. Wakasugi D, Gono T, Kawaguchi Y, et al. Frequency of class III and IV nephritis in systemic lupus erythematosus without clinical renal involvement: An analysis of predictive measures. *J Rheumatol*. 2012;39(1):79-85. doi:10.3899/jrheum.110532
12. Dall'Era M. Treatment of lupus nephritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(3):241-247. doi:10.1097/bor.0000000000000381
13. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: The Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*. 2002;46(8):2121-2131. doi:10.1002/art.10461
14. Aroca-Martínez G, Depine S, Consuegra-Machado JR, González-Torres HJ, Áquez-Mendoza M, Estrada-García E. Development and use of an application programming interface modified from GoogleMaps© for the georeferencing of patients with glomerular disease. *Nefrol publicacio#n Of la Soc Espan#ola Nefrol*. 2015;35(1):118-120. doi:10.3265/Nefrologia.pre2014.Oct.12736
15. Arnaud L, Fagot J-P, Mathian A, Paita M, Fagot-Campagna A, Amoura Z. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in France: A 2010 nation-wide population-based study. *Autoimmun Rev*. 2014;13(11):1082-1089. doi:10.1016/j.autrev.2014.08.034
16. Yacoub Wasef SZ. Gender differences in systemic lupus erythematosus. *Gend Med*. 2004;1(1):12-17. doi:10.1016/s1550-8579(04)80006-8
17. Ostensen M. Sex hormones and pregnancy in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;876:131-143; discussion 144. doi:10.1111/j.1749-6632.1999.tb07630.x
18. Cutolo M, Sulli A, Villaggio B, Seriolo B, Accardo S. Relations between steroid hormones and cytokines in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1998;57(10):573-577. doi:10.1136/ard.57.10.573
19. Riveros Frutos A, Casas I, Rúa-Figueroa I, et al. Systemic lupus erythematosus in Spanish males: a study of the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) cohort. *Lupus*. 2017;26(7):698-706. doi:10.1177/0961203316673728
20. Rúa-Figueroa Í, Richi P, López-Longo FJ, et al. Comprehensive description of clinical characteristics of a large systemic lupus erythematosus cohort from the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) with emphasis on complete versus incomplete lupus differences. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(1):e267. doi:10.1097/MD.0000000000000267
21. Torrente-Segarra V, Salman Monte TC, Rúa-Figueroa I, et al. Juvenile- and adult-onset systemic lupus erythematosus: a comparative study in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology Lupus Registry (RELESSER). *Clin Exp Rheumatol*. 35(6):1047-1055. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28628467>.
22. de Carvalho JF, do Nascimento AP, Testagrossa LA, Barros RT, Bonfá E. Male gender results in more severe lupus nephritis. *Rheumatol Int*. 2010;30(10):1311-1315. doi:10.1007/s00296-009-1151-9
23. Ramírez Sepúlveda JI, Bolin K, Mofors J, et al. Sex differences in clinical presentation of systemic lupus erythematosus. *Biol Sex Differ*. 2019;10(1):60. doi:10.1186/s13293-019-0274-2
24. Tannor EK, Yeboah-Mensah K. Biopsy proven lupus nephritis in a black male patient in West Africa with systemic lupus erythematosus: case report. *Pan Afr Med J*. 2018;31:198. doi:10.11604/pamj.2018.31.198.14326
25. Mohan S, Radhakrishnan J. Geographical variation in the response of lupus nephritis to mycophenolate mofetil induction therapy. *Clin Nephrol*. 2011;75(3):233-241. doi:10.5414/cnp75233

26. Anaya J-M, Cañas C, Mantilla RD, et al. Lupus nephritis in Colombians: contrasts and comparisons with other populations. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;40(3):199-207. doi:10.1007/s12016-010-8249-4
27. Kamitaki N, Sekar A, Handsaker RE, et al. Complement genes contribute sex-biased vulnerability in diverse disorders. *Nature*. 2020;582(7813):577-581. doi:10.1038/s41586-020-2277-x
28. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, et al. 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;93(4):789-796. doi:10.1016/j.kint.2017.11.023
29. Azoicăi T, Belibou IM, Lozneanu L, Giușcă SE, Cojocaru E, Căruntu ID. Large variability of the activity and chronicity indexes within and between histological classes of lupus nephritis. *Rom J Morphol Embryol*. 2017;58(1):73-78. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28523301>.
30. Haladyj E, Mejía JC, Cervera R. Is the renal biopsy still necessary in lupus nephropathy? *Rev Colomb Reumatol*. 2016;23(2):69-72. doi:10.1016/j.rcreu.2016.04.001
31. Bao H, Liu Z-H, Xie H-L, Hu W-X, Zhang H-T, Li L-S. Successful treatment of class V+IV lupus nephritis with multitarget therapy. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(10):2001-2010. doi:10.1681/ASN.2007121272
32. Gul H, Mushtaq MS, Salim B, Samreen S, Nasim A, Khan M. A Comparison Of Mycophenolate Mofetil And Cyclophosphamide As Lupus Nephritis Induction Therapy. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2020;32(4):454-458. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33225643>.
33. Rathi M, Goyal A, Jaryal A, et al. Comparison of low-dose intravenous cyclophosphamide with oral mycophenolate mofetil in the treatment of lupus nephritis. *Kidney Int*. 2016;89(1):235-242. doi:10.1038/ki.2015.318
34. Mendonca S, Gupta D, Ali S, Gupta P. Mycophenolate mofetil or cyclophosphamide in indian patients with lupus nephritis: Which is better? A single-center experience. *Saudi J Kidney Dis Transplant*. 2017;28(5):1069-1077. doi:10.4103/1319-2442.215147
35. Jiang Y-P, Zhao X-X, Chen R-R, Xu Z-H, Wen C-P, Yu J. Comparative efficacy and safety of mycophenolate mofetil and cyclophosphamide in the induction treatment of lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(38):e22328. doi:10.1097/MD.00000000000022328
36. Zhu B, Chen N, Lin Y, et al. Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(7):1933-1942. doi:10.1093/ndt/gfm066
37. Lee YH, Woo J-H, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Induction and maintenance therapy for lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2010;19(6):703-710. doi:10.1177/0961203309357763
38. Dai C, Deng Y, Quinlan A, Gaskin F, Tsao BP, Fu SM. Genetics of systemic lupus erythematosus: immune responses and end organ resistance to damage. *Curr Opin Immunol*. 2014;31:87-96. doi:10.1016/j.coi.2014.10.004
39. Mageed RA, Prud'homme GJ. Immunopathology and the gene therapy of lupus. *Gene Ther*. 2003;10(10):861-874. doi:10.1038/sj.gt.3302016
40. Sedhain A, Hada R, Agrawal RK, Bhattarai GR, Baral A. Low dose mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide in the induction therapy of lupus nephritis in Nepalese population: a randomized control trial. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):175. doi:10.1186/s12882-018-0973-7
41. Kamanamool N, McEvoy M, Attia J, Ingsathit A, Ngamjanyaporn P, Thakkinstian A. Efficacy and adverse events of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction therapy of lupus nephritis: systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2010;89(4):227-235. doi:10.1097/MD.0b013e3181e93d00
42. Hogan J, Schwenk MH, Radhakrishnan J. Should mycophenolate mofetil replace cyclophosphamide as first-line therapy for severe lupus nephritis? *Kidney Int*. 2012;82(12):1256-1260. doi:10.1038/ki.2012.203
43. Kronbichler A, Brezina B, Gauckler P, Quintana LF, Jayne DRW. Refractory lupus nephritis: When, why and how to treat. *Autoimmun Rev*. 2019;18(5):510-518. doi:10.1016/j.autrev.2019.03.004
44. Liberman AC, Druker J, Refojo D, Arzt E. [Molecular mechanisms of action of some immunosuppressive drugs]. *Medicina (B Aires)*. 2008;68(6):455-464. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19147430>.

45. Herrmann DB, Bicker U. Drugs in autoimmune diseases. *Klin Wochenschr.* 1990;68 Suppl 2:15-25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2198387>.
46. Montiel D, Cacace P. Mortality and causes of death in patients with systemic lupus erythematosus. *Rev Paraguaya Reumatol.* 2019;5(2):51-57. doi:10.18004/rpr/2019.05.02.51-57
47. Tunnicliffe DJ, Palmer SC, Henderson L, et al. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev.* June 2018. doi:10.1002/14651858.CD002922.pub4
48. Ramirez-Sandoval JC, Chavez-Chavez H, Wagner M, Vega-Vega O, Morales-Buenrostro LE, Correa-Rotter R. Long-term survival of kidney grafts in lupus nephritis: a Mexican cohort. *Lupus.* 2018;27(8):1303-1311. doi:10.1177/0961203318770527
49. Ali OM, Sayed AA, Mohammed WS, Mohammed RR. Cardiovascular System Affection and Its Relation to First-Year Mortality in Patients Initiating Maintenance Hemodialysis. *Int J Gen Med.* 2020;13:379-385. doi:10.2147/IJGM.S242549