



Respuesta a la Terapia Inmunosupresora de rescate con Rituximab en pacientes con Nefritis Lúpica en la Región Caribe Colombiana

Giovanni Fabricio Mercado Del Vecchio

Universidad Simón Bolívar
Facultad de Ciencias de la Salud
Programa de Especialidad Médica en Nefrología
Barraquilla (Atl), Colombia
2022

Respuesta a la Terapia Inmunosupresora de rescate con Rituximab en pacientes con Nefritis Lúpica en la Región Caribe Colombiana

Giovanni Fabricio Mercado Del Vecchio

Informe Final de Ejercicio de Investigación en la Especialidad Médica:

Nefrología

Tutor principal:

Gustavo José Aroca Martínez
MD | Spcs Med Int | Neph | PhD Inv & Doc

Co-Tutor:

Luis Castillo Parodi
MD | Spcs Med Int | Neph

Universidad Simón Bolívar
Facultad de Ciencias de la Salud
Programa de Especialidad Médica en Nefrología
Barraquilla (Atl), Colombia
2022

Dedicatoria

A mi querido hijo Juan Diego, eres lo mejor que me ha pasado en la vida, te amo, hemos logrado este triunfo por que los dos somos uno.

A mi Madre Lola, por tu apoyo incondicional durante todos los años. Gracias, a tu amor todo ha sido mucho más fácil.

Agradecimientos

A la Universidad Simón Bolívar, alma mater y a todos los profesores del fellow, por sus enseñanzas.

Al Profesor Henry González Torres por estar involucrado en la guía durante el desarrollo de este proceso de tesis y su motivación permanente quiero agradecerle su infinita paciencia y soporte en el análisis estadístico.

Al profesor Dr. Gustavo Aroca por sus maravillosos conocimientos su apoyo su amplia experiencia, que ha devengado inmensa riqueza en el campo de la investigación y conocimiento de enfermedades.

Resumen

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES), afecta prácticamente a todos los aparatos y sistemas del cuerpo humano; sin embargo, las manifestaciones cutáneas son las más comunes (90%) y la afección renal (NL) le confiere un pronóstico especial. En este sentido la NL es una complicación frecuente en esta enfermedad, con una importante influencia en el pronóstico de la misma aumentando la morbimortalidad de los pacientes que la padecen.

Objetivo: Describir la respuesta a la terapia inmunosupresora de rescate con Rituximab en pacientes con nefritis lúpica en la Región Caribe Colombiana.

Metodología: Se presenta un tipo de estudio retrospectivo con una profundidad descriptiva y una finalidad aplicada con un carácter de medida cuantitativo esta investigación fue la ciudad de Barranquilla (ATL, CO). La población estuvo constituida por los pacientes registrados en Clinical Report File (CRF) de la Clínica donde se realizó la investigación, durante el periodo 2020 y 2021. Se diseñaron tablas y gráficos descriptivos para cada una de las variables, se efectuó comparaciones aquellas que fueran pertinente a través de un Test de χ^2 . Los datos fueron registrados en Excel y analizado con Statgraphic®.

Resultados: Se evaluaron un total de 18 pacientes que no respondieron a la terapia estándar de inducción con MCF o/y CFZ. En cuanto a la representación por género las mujeres fueron mayoría. La edad mínima registrada fue de 22 años y la máxima de 53 años, la de los hombres fue mínima de 41 a una máxima de 43 años. Al comparar las edades entre los sexos, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa con una confianza del 95% (W: 8.0; p-valor: 0,4434). De los pacientes que no tuvieron respuesta, el esquema que presentó mayor tasa de no respuesta fue el de CFZ con un 67%, mientras que el MFC tuvo una tasa de 67. En cuanto, a la tasa de respuesta, el 47% no tuvieron una respuesta clínica el 47% pacientes, una respuesta parcial el 33% y solo el 20% una respuesta completa.

Conclusión: La respuesta a la terapia de rescate es independiente al sexo, así como la tasa de respuesta completa con terapia de rescate con Rituximab es baja y que aquellos pacientes que respondieron a la terapia de rescate recuperaron medianamente su TFG, por lo tanto, hay que seguir haciendo controles más cercanos para establecer mejor su

Palabras clave: Rituximab, Respuesta al tratamiento, Nefritis Lúpica

Abstract

Systemic Lupus Erythematosus (SLE), affects practically all the apparatus and systems of the human body; however, skin manifestations are the most common (90%) and kidney disease (LN) confers a special prognosis. In this sense, LN is a frequent complication in this disease, with an important influence on its prognosis, increasing the morbidity and mortality of patients who suffer from it.

Objective: To describe the response to rescue immunosuppressive therapy with Rituximab in patients with lupus nephritis in the Colombian Caribbean Region.

Methodology: A type of retrospective study is presented with a descriptive depth and an applied purpose with a quantitative measurement character. This research was the city of Barranquilla (ATL, CO). The population consisted of the patients registered in the Clinical Report File (CRF) of the Clinic where the investigation was carried out, during the period 2020 and 2021. Descriptive tables and graphs were designed for each of the variables, comparisons were made for those that were relevant through a χ^2 Test. The data was recorded in Excel and analyzed with Statgraphic®.

Results: A total of 18 patients who did not respond to standard induction therapy with MCF and/or CFZ were evaluated. Regarding representation by gender, women were the majority. The minimum age recorded was 22 years and the maximum was 53 years; that of men was a minimum of 41 to a maximum of 43 years. When comparing the ages between the sexes, no statistically significant difference was found with 95% confidence (W : 8.0; p -value: 0.4434). Of the patients who did not have a response, the regimen that presented the highest rate of non-response was the CFZ with 67%, while the MFC had a rate of 67. As for the response rate, 47% did not have a clinical response 47% patients, a partial response 33% and only 20% a complete response.

Conclusion: The response to rescue therapy is independent of gender, as well as the rate of complete response with rescue therapy with Rituximab is low and that those patients who responded to rescue therapy moderately recovered their GFR, therefore, it is necessary to continue making closer checks to better establish your

Keywords: Rituximab, Response to treatment, Lupus Nephritis

Contenido

	Pág.
1. Problema de Investigación.....	11
1.1 Planteamiento del Problema	11
1.2 Justificación.....	12
2. Objetivos.....	14
2.1 Objetivo General	14
2.2 Objetivo específicos	14
3. Marco Teórico.....	15
3.1 Generalidades del Lupus Eritematoso Sistémico (LES).....	15
3.2 Manifestaciones Clínicas.....	16
3.2.1 Complicaciones más Frecuentes	18
3.2.2 Nefritis Lúpica (NL)	19
3.2.3 Epidemiología de la NL.....	20
3.2.4 Morbi-Mortalidad de la NL.....	21
3.2.5 Complicaciones de la NL	21
3.2.6 Tratamiento.....	22
3.3 Terapia de rescate con inmunosupresores	23
3.4 Anticuerpos monoclonales	24
3.4.1 Rituximab	25
4. Diseño Metodológico.....	27
4.1 Tipo de Estudio	27

4.2	Área de Estudio.....	27
4.3	Población y Muestra.....	27
4.4	Instrumento de Captura de Datos	28
4.4.1	Validación del Instrumento.....	¡Error! Marcador no definido.
4.5	Fase de Análisis de Datos.....	28
5.	Resultados y Discusiones.....	30
6.	Discusiones.....	33
7.	Conclusiones y Recomendaciones	36
7.1	Conclusiones.....	36
7.2	Recomendaciones.....	36
8.	Referencias Bibliográficas	38

Lista de figuras

	Pág.
<i>Ilustración 1 Distribución por Sexo (Derecha) y por Edad de acuerdo al sexo (Izquierda)</i>	30
<i>Ilustración 2 Esquema de Terapia de Inducción, Tipo de Respuesta posterior al USO de Rituximab.....</i>	31
<i>Ilustración 3 Comparación de la TFG (Derecha) & comparación CrSr (Izquierda).....</i>	31

1. Problema de Investigación

1.1 Planteamiento del Problema

El Lupus Eritematoso sistémico (LES), es una enfermedad autoinmunitaria que afecta a todos los sistemas y aparatos de nuestro organismo, se logra establecer que en un 90% se observa la presencia de manifestaciones clínicas a nivel cutáneo y a su vez se observan afectaciones a nivel cardiovascular y renal, dentro de las cuales encontramos la (NL) nefritis lúpica lo cual le da a este tipo de pacientes la necesidad de cuidados especiales. Todo esto se debe a el papel de los depósitos de complejos inmunes DNA/anti-DNA loa cuales se encuentran en el endotelio glomerular, lo cual es un factor importante durante el proceso de inducción de glomerulonefritis, por lo cual se observan citosinas y sustancias pro-inflamatorias durante el daño de los glomérulos(de Zubiria Salgado & Herrera-Diaz, 2012; Font et al., 2007).

De acuerdo a lo anteriormente planteado se establece que la nefritis lúpica es una de las complicaciones mas frecuentes en este tipo de enfermedad, la cual aumenta la morbilidad y mortalidad de los pacientes que la desarrollan. Las alteraciones urinarias como proteinuria, micro hematuria o ambas, en los pacientes con LES observándose en un alto porcentaje en el momento del diagnóstico y pueden aparecer a lo largo de su evolución. (3,4).

Se pueden establecer mejoras dentro de los índices de mortalidad y morbilidad de los pacientes con LES debido a los diferentes tratamientos que se han podido

esblencar durante los últimos 20 años, lo cual le permite a los investigadores plantear nuevos planes de tratamiento(5,6).

El Rituximab al ser un anticuerpo monoclonal quimérico, reduce el antígeno CD20+ que se expresa en los linfocitos B. Está aprobado para el tratamiento del Linfoma No Hodgking, Leucemia Crónica Linfocítica y Artritis Reumatoide severa. La combinación de Rituximab con Micofenolato y Corticosteroides no han representado beneficios estadísticamente representativos (8).

El Rituximab ha sido utilizado en los pacientes con (NL) nefritis lúpica refractaria al tratamiento, lo cual ha mostrado resultados divididos, es por ello que se necesita hacer estudios para evaluar este medicamento y su utilizada en esta enfermedad.

1.1.1 Formulación del problema

¿Cuánto es la respuesta a la terapia inmunosupresora de rescate con rituximab en pacientes con nefritis lúpica en la Región Caribe Colombiana?

1.2 Justificación

Se logra establecer que la Nefritis lúpica es una causa de alta importancia en la mortalidad y morbilidad en los pacientes con LES observándose un predominio entre los pacientes afroamericanos de un 60% , y un mayor predominio de esta en los niños con un 75% a comparación con los adultos que es de el 50-55%. A su vez se observa que la mitad de los pacientes ingresados muren durante este tiempo, lo cual se demostró en un estudio realizado por por Ward M. y

colaboradores en 2006, en estados unidos sobre 3.839 hospitalizaciones por Lupus Eritematoso Sistémico en el estado de California, donde 109 pacientes (2.8%) fallecieron, y factores como la edad (RR de 8,5), sepsis (RR de 5,7), nefritis o insuficiencia renal crónica (RR de 3,8), trombocitopenia (RR de 3,8) e insuficiencia cardíaca (RR de 3) se asociaron a menor supervivencia (9).

Contreras et al (2006) establece que la supervivencia ha pasado de 55% a un 80% en la actualidad a comparación con décadas de los sesenta y ochenta(10). Sin embargo no se debe descartar que el 20% restante de estos pacientes fallecen ya sea por infecciones graves o por azoemia, según Yap DY et al Estas se pueden atribuir al proceso inmunosupresor desarrollado por el tratamiento de la NL (11).

Por lo cual buscando mejoras en las tasa de supervivencia en los pacientes con nefritis lúpica los grupos del Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) se han tomado la tarea de elaborar guias para el proceso de evaluación y tratamiento de la NL por medio del uso de agentes inmunosupresores reduciendo la evolución de la enfermedad hacia resultados no deseados (18, 19).

Con la presente investigación se busca generar un nuevo conocimiento sobre la nefritis lúpica (NL), generando un modelo predictivo de respuesta a el tratamiento que establezca mejores desenlaces de la enfermedad renal. Se espera que los resultados contribuyan en la toma de decisiones acertadas en el tratamiento individual de cada paciente, buscando la disminución de la morbimortalidad inherente a esta patología.

2. Objetivos

2.1 Objetivo General

respuesta a la terapia inmunosupresora de rescate con Rituximab en pacientes con nefritis lúpica en la Región Caribe Colombiana

2.2 Objetivos específicos

- Caracterizar a los pacientes diagnosticados con NL y en terapia de rescate con ritubzimab.
- Determinar la respuesta en pacientes diagnosticados con NL y en terapia de rescate con ritubzimab.

3. Marco Teórico

3.1 Generalidades del Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

Los lupus eritematosos sistémico conocido por sus siglas como LES es conocido como una patología de carácter autoinmune la cual se presenta como la producción de autoanticuerpos que están dirigidos contra antígenos nucleares de carácter citoplasmáticos, la cual genera una inflamación sistémica crónica la cual afecta gran cantidad de órganos que cumplen una función principal en el cuerpo. Se logra establecer que cerca de un 35% de las personas adultas con LES presentan una evidencia clínica de presencia de nefritis lúpica en los estados unidos durante el proceso de diagnóstico y dentro de un 50-60% presentan un desarrollo de nefritis lúpica durante los 10 años posteriores al diagnóstico del paciente. (12,13)

Se considera que se desarrolla debido a una alteración en la capacidad de eliminación de productos de degradación celular, lo que conlleva a una constante producción de autoantígenos contribuyendo a su vez a la formación de anticuerpos e inmunocomplejos por parte de un sistema inmune que presenta otras alteraciones en la regulación de una respuesta desencadenada de una forma anómala (14).

Se puede observar también a su vez que una de las causas de morbilidad y mortalidad de los pacientes con lupus eritematoso sistémico es la enfermedad renal la cual es conocida en el campo de la salud como la nefritis lúpica. (15,16)El lupus eritematoso sistémico (LES) es conocido como una patología de carácter autoinmune y que presenta un curso de carácter crónico el cual puede presentar distintas manifestaciones clínicas y de carácter multisistémico, se producen por la presencia de autoanticuerpos contra los autoantígenos lo cual tiende a formar múltiples complejos inmunológicos en el paciente lo cual medirá la respuesta inflamatoria del paciente en momento en el cual se deposite en diferentes órganos y tejidos , y se han observado factores también de carácter hormonal, ambientales y epigenéticos (17,18)

Por ende, se logra establecer por medio de un estudio realizado en Colombia en la ciudad de Medellín, que se observa una incidencia de el 77% de los pacientes estudiados durante su primer año luego de haber sido diagnosticados con LES, observándose a su vez en la región caribe una incidencia de 50-55% durante la evolución de la enfermedad y se observa en los pacientes un porcentaje de supervivencia del 95% a los 5 años después de el diagnostico (19).

3.2 Manifestaciones Clínicas

Este tipo de enfermedad al ser de carácter autoinmune abarca gran cantidad de órganos el paciente tiende a presentar una amplia relación clínica de acuerdo a los signos y síntomas.

El sistema cardiovascular: En esta el LES altera gran parte del corazón y es muy frecuente en estos pacientes, esta condición clínica presenta un mayor riesgo cardiovascular el cual relaciona todos los componentes del corazón la más frecuente es la pericarditis y hace parte de los criterios diagnósticos, tiende a presentarse con taquicardia, malestar torácico subesternal o precordial, disnea, dolor posicional, frotamientos pericárdicos durante la auscultación y elevado segmento del ST (20). La miocarditis es poco frecuente, con una prevalencia del 32 al 38%, se manifiesta con síntomas de insuficiencia cardíaca, es específico presentan taquicardia en disnea y reposo, dolor torácico, en ocasiones fiebre o miopericarditis, además en los hallazgos electrocardiográficos es característico la inversión difusa de la onda T o elevación del segmento ST en forma de silla(21).

Sistema renal: Es una de las manifestaciones más graves que se puede observar esta se presenta en el 50% de los pacientes y tiende a irse desarrollando a medida que avanza la sintomatología inicial, la enfermedad que presenta un protagonismo principal es la nefritis lúpica pero también se observa la nefritis tubulointersticial, colapso de la esclerosis glomerular y enfermedad vascular. Esta tiende a avanzar desde un síndrome de nefritis silente hasta el deterioro progresivo del filtrado glomerular o progresar a una enfermedad renal terminal (22,23) Esta se sospecha durante la presencia de proteinuria, hematuria, edema e hipertensión y aumento de la creatinina (24).

Afectación del sistema osteomuscular: Este tipo de afectación tiende a observarse hasta en un 99% de los pacientes diagnosticados con LES, se presentan dolores en las articulaciones los cuales pueden ocurrir en ausencia de sinovitis y rigidez matutina, en algunos casos se a logrado percibir que las deformaciones son de carácter permanente pero en la mayoría de casis es de carácter transitorio, se logra evidenciar la artritis inflamatoria incluso artralgia o

artritis la cual puede ser transitoria o episódica y en algunos casos toma el comportamiento de la artritis reumatoidea (25).

Este tipo de afecciones pueden ser normales a principios de la enfermedad, pero a medida que esta avanza tienden a aparecer las deformaciones sin erosiones articulares la cual se conoce como Artropatía de Jaccoud, a pesar de no ser una afección propiamente dicha del LES tiende a parecer en algunos pacientes (26).

Además de las manifestaciones clínicas anteriormente mencionadas el paciente también se puede ver afectado en los sistemas:(12,13,15)

- Sistema constitucional
- Sistema pulmonar
- Sistema neurológico
- Producción de linfanopatias
- Sistema digestivo
- Sistema sanguíneo
- Sistema ocular
- Síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos

3.2.1 Complicaciones más Frecuentes

Encontramos complicaciones de carácter dérmico y gastrointestinales

Dérmicas:

Dentro de estas encontramos

- Paniculitis lúpica
- Dermatomiositis
- Escleroderma localizada/morfea
- Lupus eritematoso discoide (LECD)
- Lupus eritematoso túbido (LT)
- Púrpura henoch-shonlein(PHS)
- Vasculitis macular
- Esclerodermia sistémica
- Vasculitis cutánea (27)

Gastrointestinales:

Se observa que la enteritis lúpica es un factor poco común en el LES, pero presenta un factor importante para la morbilidad y mortalidad del paciente, esta se conoce como la inflamación del intestino delgado o vasculitis la cual es la consecuencia mas grave, y la más común es el dolor abdominal. Esta presenta síntomas de una forma inespecífica por lo cual es difícil generar un diagnóstico (28).

Las variantes principales de la enteritis lúpica son la vasculitis mesentérica lúpica, pseudobstrucción intestinal y enteropatía perdedora de proteínas, mientras que la pancreatitis y la afectación hepatobiliar ocurren con menor frecuencia (29).

3.2.2 Nefritis Lúpica (NL)

La nefritis lúpica (NL) se origina como consecuencia de la activación no específica de las células B provocando la formación de anticuerpos que producen depósitos

de IgG e inmunocomplejos, son depositan en el mesangio, espacios subendoteliales y subepiteliales o en los capilares peritubulares dependiendo de la calidad de autoanticuerpos, severidad y duración; de estos autoanticuerpos los más asociados a la nefritis lúpica son los que van dirigidos contra el ácido desoxirribonucleico de doble cadena y los anti nucleosomas (30).

Uno de los órganos que presenta una mayor afectación en los pacientes con nefritis lúpica es el riñón lo cual se debe a que la mayoría de los pacientes en algún momento presentaron alguna anomalía a nivel renal, la cual se presenta como una respuesta de carácter inflamatorio a través de los órganos autoinmunes, dándose como respuesta a los diferentes tejidos renales. lo cual aumenta su morbilidad y mortalidad.

A su vez el reconocimiento y diagnóstico tardío de la LN pueden ser una causa común de enfermedad renal crónica. La biopsia renal se considera como la prueba Gold estándar para realizar el diagnóstico de LN. Sin embargo, es un examen que no se encuentra disponible en todos los centros de salud y que puede tardar en realizarse, por lo que se pueden solicitar otras pruebas complementarias que orienten al desarrollo como uroanálisis, examen microscópico de la orina y otras pruebas serológicas (31).

3.2.3 Epidemiología de la NL

La nefritis lúpica NL se puede encontrar en un 60% de los pacientes con LES debido a que en la mayoría de los pacientes que la presentan se puede desarrollar en los primeros dos a cinco años luego del diagnóstico y luego de los diez años del diagnóstico del LES el paciente puede presentar enfermedad renal terminal en

un 25% de los pacientes, esta se observa mayormente en hombres a comparación con la población femenina. Y se observa una mayor prevalencia en las personas afroamericanas(32).

Colombia se ve afectado el 50 al 55% de los adultos y en 67% los niños, es considerada como la primera causa de enfermedad sistémica con una afectación renal de carácter secundario lo cual aumenta el riesgo de afectaciones cardiovasculares como insuficiencia renal. En cuestión de el tratamiento de esta es algo complejo ya que así como puede mejorar puede empeorar el paciente(33,34).

3.2.4 Morbi-Mortalidad de la NL

La nefritis lúpica es uno de los predictores más importantes en cuanto a la morbi-mortalidad de los pacientes que llegan a presentar lupus eritematosos sistemático, debido a que se observa un riesgo mucho mayor de muerte en pacientes que presentan LES. Y se ha logrado establecer que de 5 a 10% de las enfermedades renales se relacionan con esta muerte.

Por ende, la supervivencia de carácter renal este entre 83% y el 82% en un rango de 5 años y entre el 74% y el 84% en un rango de 10 años, siendo esta una de las principales causas de mortalidad en los pacientes(34).

3.2.5 Complicaciones de la NL

Dentro de las complicaciones de la NL encontramos que cerca de un 10^a 30% presenta una enfermedad renal terminal, por lo cual requieren de una terapia renal de remplazo debido a la presencia constante de la ML en el paciente. Por ende,

dentro de los factores de predisposición para la presencia de nefritis lúpica encontramos la raza negra, los hispanos, los caucásicos y los chinos.

En la nefritis lúpica tener claro dos conceptos, la recidiva y casos resistentes de nefritis lúpica, el primero hace referencia a la aparición de signos tras haber inducido una respuesta parcial o completa en el tratamiento, esta suele presentarse con síntomas extrarrenales. En los casos de recidiva moderada-grave se recomienda usar el mismo tratamiento de inducción y de mantenimiento que fue eficaz al inicio. Mientras que el termino resistencia al tratamiento se define como la ausencia de respuesta parcial o total tras haber completado la fase de inducción, por lo que se recomienda esquemas de tratamiento alternos.

En las últimas décadas, las investigaciones han permitido conocer un poco más de esta patología y por lo tanto a tener un mejor manejo de las complicaciones agudas y crónicas (35).

3.2.6 Tratamiento

El manejo terapéutico para la NL se basa en los hallazgos que se encuentran en la biopsia renal, más sin embargo todos deben ser tratados con medidas de nefroprotección generales como el control estricto de las presiones arteriales, bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona, evitar exposiciones a agentes nefrotóxicos y mantener dentro de rangos los niveles de vitamina, por ende, el tratamiento farmacológico va a depender del estadio y la cronicidad de la enfermedad. Pacientes con nefritis lúpica proliferativa que se encuentran en clase III, IV y V mixta deben recibir terapias adyuvantes mientras que aquellos que cursan con clase I, II, V, y VI no lo requieren (31).

El tratamiento se divide en dos fases, una de inducción de remisión de la nefritis lúpica la cual se realiza con medicamentos que incluyen corticosteroides, ciclofosfamida, ciclosporina o micofenolato, y en segunda instancia sigue una fase de mantenimiento, en la cual se considera el uso de los medicamentos anteriores o también la azatioprina(36).

En la nefritis lúpica clase I la primera elección no es el inmunosupresor ya que los pacientes son asintomáticos y no hay evidencia en la que se demuestre que el tratamiento inmunosupresor tenga efectos positivos en estos pacientes, en la clase II, se utiliza tratamiento esteroideo que puede estar o no acompañado de inmunosupresores como los ahorradores de corticoides, en la clase III y IV se requiere un tratamiento intensivo basado en la asociación de corticoides e inmunosupresores (37).

3.3 Terapia de rescate con inmunosupresores

La terapia de rescate es aquel tratamiento de un episodio de rechazo agudo por medio de la administración de fármacos con una eficacia en el proceso de rescate. La cual se realiza adicionando una de estas drogas a un régimen de carácter inmunosupresor de prevención para el rechazo hasta la reducción de este episodio.

Se entiende que la terapia de rescate de la primera línea consiste en la administración de un corticoide por medio de una vía venosa, a la vez se incluyen como agentes de segunda línea anticuerpos policlonales dentro de los cuales encontramos la globulina antimicótica o la globulina anti linfocitaria(38).

Fármacos inmunosupresores: dentro de los fármacos de carácter inmunosupresores interfieren lo que son los linfocitos T, las células centrales en la regulación de la respuesta inmunitaria y de esta forma pueden dividirse en:

- Factores que interfieren en la acción del antígeno en el receptor del linfocito T
- Fármacos que interfieren la división celular
- Fármacos que interfieren en la transmisión del estímulo al núcleo celular (39).

3.4 Anticuerpos monoclonales

Estas son glucoproteínas especializadas las cuales hacen parte del sistema inmune, estas son producidas por las células B. las cuales reconocen células específicas conocidas como antígenos, estas son de carácter esencial en todo el ámbito clínico y biotecnológico debido a que han sido de mucha utilidad en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades infecciosas, neoplásicas e inmunológicas.

Los anticuerpos son una clase de proteína que envuelven una estructura bioquímica de carácter complejo la cual se ve altamente reconocida por la unión de 4 cadenas proteicas de las cuales dos de estas son pesadas y dos ligeras (CH Y CL) respectivamente. Las cuales se unen por medio de los puentes de disulfuro.

Los anticuerpos monoclonales tiene la capacidad de detectar y cuantificar los niveles de expresión de los genes, determinar el lugar exacto de la expresión de

los genes tanto a nivel celular como subcelular, identificar las interacciones moleculares con los productos de gen y el inmunodiagnóstico(40).

3.4.1 Rituximab

Rituximab es un anticuerpo monoclonal murinohumano quimérico único dirigido contra el antígeno CD20 específico de linfocitos B expresado solo por células B pre-B y maduras, Se han propuesto tres mecanismos para este hallazgo, incluidos los siguientes:

- citotoxicidad dependiente del complemento
- citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos
- inducción de apoptosis.

Las células madre hematopoyéticas y las células plasmáticas se respetan durante el tratamiento con rituximab debido a que carecen del antígeno CD20; por lo tanto, los niveles de inmunoglobulina sérica suelen permanecer estables. Hasta hace poco, el uso principal de rituximab ha sido en la inducción de la depleción de células B para el tratamiento de neoplasias malignas de linfocitos B, como recidivantes o refractarias, de bajo grado o foliculares, CD20 positivas, células B no cancerosas. Linfoma de Hodgkin (LNH). Rituximab es clínicamente bien tolerado con casos raros de eventos adversos graves, lo que lo convierte en una opción de tratamiento alternativa atractiva en pacientes con enfermedades autoinmunes o inmunomediadas refractarias (41).

4. Diseño Metodológico

4.1 Tipo de Estudio

Es un estudio de descriptivo, observacional ya que no se hicieron intervenciones a los pacientes y retrospectivos, ya que los datos fueron tomados de las historias clínicas de los pacientes de manera puntual.

4.2 Área de Estudio

4.3 Población y Muestra

Universo: (n=286) Pacientes con nefritis lúpica clase ISN-RNP II, III, IV y V diagnosticadas por biopsia renal atendidos en la Clínica de la Costa.

Muestra: Se tomó del universo, aquellos que cumplían los criterios de inclusión del estudio para una muestra selectiva de 18.

Criterio de Inclusión

Se incluirá a todos los pacientes con NL atendidos desde enero de 2018 hasta diciembre de 2021 que reúnan los siguientes requisitos:

1. Edad > 18 años.
2. Diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico basado en los criterios del Colegio Americano de Reumatología.
3. Diagnóstico de nefritis lúpica por biopsia renal clase II, III, IV y V.
4. Pacientes tratados con ciclofosfamida/mofetil micofenolato en fase de inducción.
5. Pacientes que no respondieran al tratamiento estándar.

4.4 Instrumento de Captura de Datos

Fuente primaria: Base de datos (CRF) Departamento de Nefrología de la Clínica de la Costa

Fuente secundaria: Historias clínica de los pacientes

4.5 Fase de Análisis de Datos

Se diseñaron tablas y gráficos descriptivos para cada una de las variables, se efectuó comparaciones aquellas que fueran pertinente a través de un Test de χ^2 . Los datos fueron registrados en Excel y analizado con Statgraphic®.

4.6 Aspectos Éticos

Conforme al artículo 11 de la resolución 008430 de 1993 del ministerio de salud el presente estudio corresponde a una investigación sin riesgo en la medida en que se emplearan técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y no se realizara ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio. Sin embargo, y basados en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos divulgados por la Asociación Médica Mundial mediante la declaración de Helsinki en el año 2008, se tendrán en cuenta las siguientes consideraciones:

- a. En el presente protocolo se formula de manera clara la metodología del estudio y esto será puesto a consideración, comentario, consejo, y aprobación, del comité de evaluación ética de la Clínica de la Costa
- b. Los autores del presente estudio asumen la obligación de publicar los resultados tanto positivos como negativos de la investigación, a mantener la exactitud de los datos y resultados.
- c. Los investigadores se comprometen antes de poner en marcha la investigación a firmar un compromiso de confidencialidad con el objetivo de proteger la intimidad de los sujetos del estudio.
- d. Se aclara que el presente estudio no presenta en su génesis ni desarrollo ningún potencial conflicto de interés.

5. Resultados y Discusiones

Se evaluaron un total de 18 pacientes que no respondieron a la terapia estándar de inducción con MCF o/y CFZ. En cuanto a la representación por género las mujeres fueron mayoría.

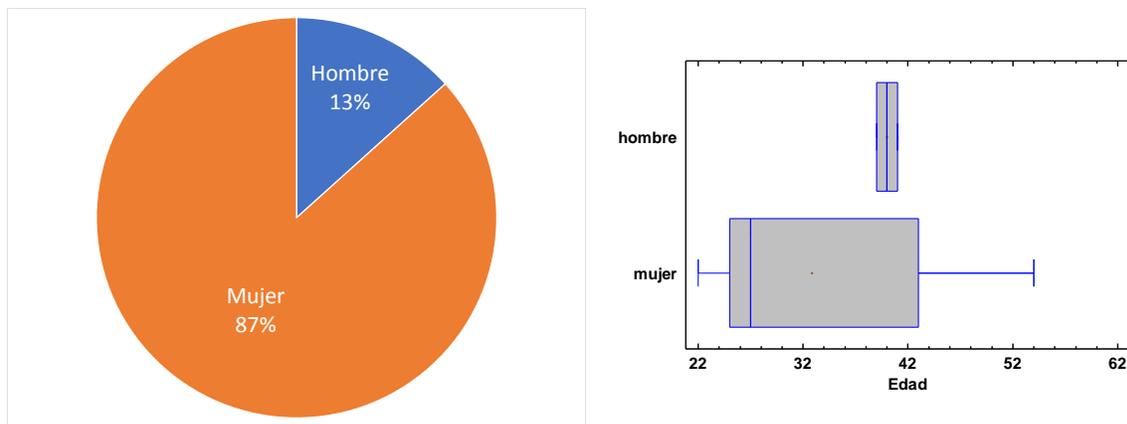


Ilustración 1 Distribución por Sexo (Derecha) y por Edad de acuerdo al sexo (Izquierda)

La edad mínima registrada fue de 22 años y la máxima de 53 años, la de los hombres fue mínima de 41 a una máxima de 43 años. Al comparar las edades entre los sexos, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa con una confianza del 95% (W: 8.0; p-valor: 0,4434).

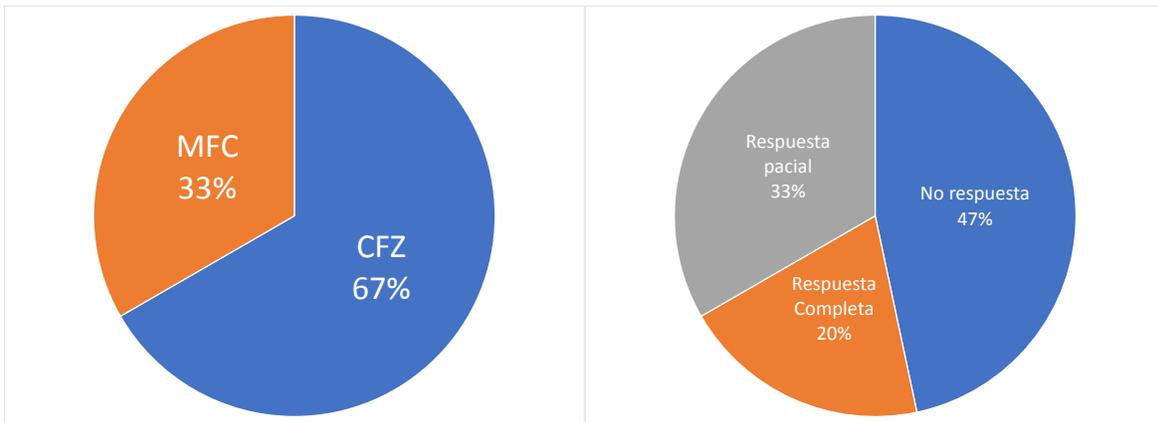


Ilustración 2 Esquema de Terapia de Inducción, Tipo de Respuesta posterior al USO de Rituximab.

De los pacientes que no tuvieron respuesta, el esquema que presento mayor tasa de no respuesta fue el de CFZ con un 67%, mientras que el MFC tuvo una tasa de 67.

En cuanto, a la tasa de repuesta, el 47% No tuvieron una respuesta clínica el 47% pacientes, una respuesta parcial el 33% y solo el 20% una respuesta completa.

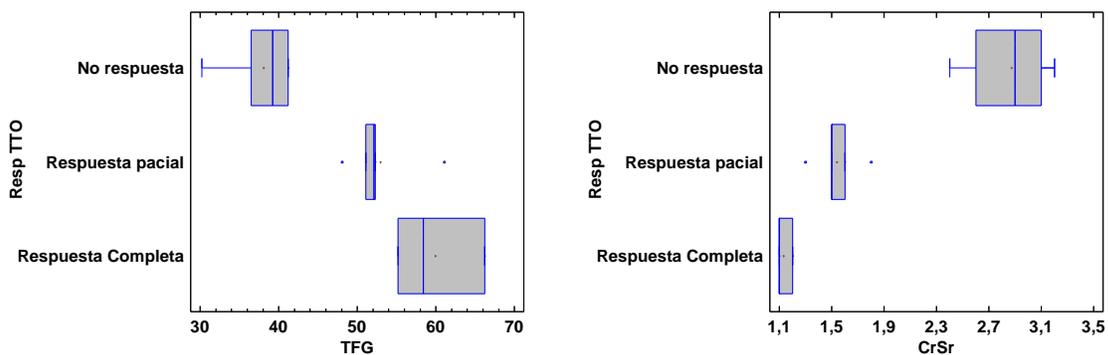


Ilustración 3 Comparación de la TFG (Derecha) & comparación CrSr (Izquierda)

La CrSr para los pacientes que No respondieron $38,08 \pm 3,86$, para los que respondieron parcialmente fue de $52,94 \pm 4,86$ y aquellos que respondieron de manera completa el promedio fue de $59,93 \pm 5,65$.

En cuanto a la TFG el comportamiento en los pacientes que no respondieron fue de $38,08 \pm 3,8$, para aquellos con respuesta parcial $52,94 \pm 4,86$ y los que tuvieron una respuesta completa la misma fue de $59,93 \pm 5,65$.

Se evaluó si había una relación entre el sexo y la no respuesta se encontró que no la hubo, aunque la mayoría de los pacientes eran mujeres (χ^2 2.6: p-valor: 0.26)

6. Discusiones

en nuestro estudio realizado en la región caribe, esto nos permitió realizar la valoración de la respuesta a la terapia inmunosupresora con Rituximab en los pacientes de esta región. Al ser la terapia inmunosupresora una terapia de rescate esta se conoce el tratamiento de un episodio de rechazo agudo por medio de la administración de fármacos con una eficacia en el proceso de rescate. La cual se realiza adicionando una de estas drogas a un régimen de carácter inmunosupresor de prevención para el rechazo hasta la reducción de este episodio.

El manejo terapéutico para la NL se basa en los hallazgos que se encuentran en la biopsia renal, más sin embargo todos deben ser tratados con medidas de nefroprotección generales como el control estricto de las presiones arteriales, bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona, evitar exposiciones a agentes nefrotóxicos y mantener dentro de rangos los niveles de vitamina, por ende, el tratamiento farmacológico va a depender del estadio y la cronicidad de la enfermedad. Pacientes con nefritis lúpica proliferativa que se encuentran en clase III, IV y V mixta deben recibir terapias adyuvantes mientras que aquellos que cursan con clase I, II, V, y VI no lo requieren.

Por ende, se logra observar una mayor prevalencia de mujeres participantes en el estudio, comparadas con los hombres observándose valores de 87% y 13% respectivamente, a su vez se observó un rango más amplio entre las edades de las mujeres. Lo cual no concuerda con lo establecido por (32) en el cual se

establece que la población masculina presenta una mayor incidencia que la población femenina pero dentro de nuestro estudio se valoro mayor mente a la población femenina, se logra establecer también que en el país el 50 al 55% de los adultos y en 67% los niños, es considerada como la primera causa de enfermedad sistémica con una afectación renal de carácter secundario lo cual aumenta el riesgo de afectaciones cardiovasculares como insuficiencia renal. En cuestión del tratamiento de esta es algo complejo ya que, así como puede mejorar puede empeorar el paciente.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal murino/humano quimérico único el cual se dirige contra el antígeno CD20 específico de linfocitos B expresado solo por células B pre-B y maduras dentro de los cuales se han propuesto tres mecanismos para este hallazgo, inducción de apoptosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y citotoxicidad dependiente del complemento.

Durante la valoración con y tratados con micofenolato y ciclofosfamida (MFC) y (CFZ) en los pacientes de clase V y IV en un 33% de tratamiento con micofenolato y en un 67% con ciclofosfamida dentro de los cuales se encontró que no se presentó cambio alguno lo cual no toman por sorpresa a la hora de obtener los resultados de estudio debido a que el 47% de los pacientes no presento una respuesta a estos medicamentos, lo cual se puede deber a que estos dos fármacos de carácter inmunosupresor los cuales son implementados como tratamiento para los pacientes durante la primera línea de tratamiento para la inducción de la nefritis lúpica proliferativa. Lo cual se ve sustentado y aprobado como un resultado esperado en lo establecido por (37) el cual establece que de acuerdo a la clase en la que se encuentre el paciente con nefritis lúpica, debido a que los pacientes que se encuentran en la clase I los tratamientos con inmunosupresores no son aun una alternativa debido a que estos pacientes aún son sintomáticos y en la fase II se trabaja con tratamientos esteroideo el cual se

puede o no acompañar de inmunosupresores pero en las clases de IV y V se requiere un tratamiento mucho más intensivo.

Se observó también en los resultados que los pacientes con una TFG alta presentaron una respuesta completa y aquellos con un CrSr entre 2,7 y 3.1 no presentaron respuesta contra los medicamentos implementados, lo cual no nos toma por sorpresa debido a lo anteriormente mencionado.

Por lo cual se logra establecer un mayor predominio de la población femenina dentro de nuestro estudio observándose variaciones en lo establecido por la literatura donde se observa una mayor prevalencia en los hombres pero esto puede variar de acuerdo al lugar de estudio y a su vez se establecen los resultados deseados ya que la no respuesta de los pacientes a los fármacos era algo que se planteó y que eran de esperarse a la hora de observar los resultados de nuestro estudio.

7. Conclusiones y Recomendaciones

7.1 Conclusiones

De acuerdo a los resultados se puede concluir que aquellos pacientes que no habían respondido a la inducción con las terapias estándar:

- La respuesta a la terapia de rescate es independiente al sexo.
- La tasa de respuesta completa con terapia de rescate con Rituximab es baja.
- Aquellos pacientes que respondieron a la terapia de rescate recuperaron medianamente su TFG, por lo tanto hay que seguir haciendo controles mas cercanos para establecer mejor su

7.2 Recomendaciones

- Continuar con el seguimiento de los pacientes.
- Aumentar la masa crítica, muestra, para afinar los resultados y obtener mejores conclusiones.

8. Referencias Bibliográficas

1. de Zubiria Salgado A, Herrera-Diaz C. Lupus nephritis: an overview of recent findings. *Autoimmune Dis* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Nov 6];2012:849684. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3318208&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
2. Font J, Cervera R. ¿Qué hacer para mejorar la supervivencia de los pacientes con lupus eritematoso sistémico? *Med Clin (Barc)*. 2007;128(3):95–6.
3. Nangaku M, Shankland SJ, Couser WG. Cellular response to injury in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2005 May [cited 2014 Dec 11];16(5):1195–204. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15800119>
4. Egido De Los Ríos J, Ortiz Arduán A. Nefropatías glomerulares. In: Hernando Avendaño L, Aljama García P, Arias Rodríguez M, Caramelo Díaz C(†), Egido De Los Ríos J, Peláez Lamas S, editors. *Nefrología Clínica*. 4ta ed. Madrid, España: Editorial Panamericana; 2003. p. 302–8.
5. Naranjo LAG, Duque GMV, Uribe OU, Gómez LAR. Nefropatía lúpica. Presentación clínica, clasificación y tratamiento. *Rev Colomb Reumatol*. 2006;13(4):307–33.
6. Navarra S V., Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2011 Feb;377(9767):721–31. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61354-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61354-2)
7. Navarra S V., Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377(9767):721–31.
8. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):1215–26.
9. Ward MM, Pajevic S, Dreyfuss J, Malley JD. Short-term prediction of

- mortality in patients with systemic lupus erythematosus: classification of outcomes using random forests. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2006 Feb 15;55(1):74–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16463416>
10. Contreras G, Lenz O, Pardo V, Borja E, Cely C, Iqbal K, et al. Outcomes in African Americans and Hispanics with lupus nephritis. *Kidney Int* [Internet]. 2006 May;69(10):1846–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16598205>
 11. Yap DYH, Tang CSO, Ma MKM, Lam MF, Chan TM. Survival analysis and causes of mortality in patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2012 Aug 1;27(8):3248–54. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gfs073>
 12. Mohan C, Putterman C. Genetics and pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2015;11(6):329–41. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrneph.2015.33>
 13. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2012 Jun;64(6):797–808. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22556106>
 14. 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 Nov;13(11):1082–9.
 15. Koutsokeras T, Healy T. Systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. 2014;
 16. 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):110–21.
 17. Viana De Queiroz M. Lupus Eritematoso Sistemico. *Acta Med Port*. 1994;7(6):343–8.
 18. Corona-Sanchez EG. Lupus eritematoso sistémico: implicaciones de la inmunidad innata. *El Resid*. 2015;10(1):4–11.
 19. Cervera R, Khamashta M a, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, 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.
 20. 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* [Internet]. 2020;32(4):454–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33225643>
 21. Rathi M, Goyal A, Jaryal A, Sharma A, Gupta PK, Ramachandran R, et al. Comparison of low-dose intravenous cyclophosphamide with oral

- mycophenolate mofetil in the treatment of lupus nephritis. *Kidney Int* [Internet]. 2016 Jan;89(1):235–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26489028>
22. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus : Diagnosis and clinical management. *J Autoimmun*. 2019;96(September 2018):1–13.
 23. Acosta I, Avila G, Acosta M, Aquino A, Centurión O. Manifestaciones clínicas y laboratoriales en el Lupus eritematoso sistémico- LES. 2016;14(1).
 24. Alonso M. Lupus eritematoso sistémico. *Epidemiología y presentación clínica en el noroeste de España*. UNIVERSIDAD DE CANTABRIA; 2017.
 25. Ceccarelli F, Perricone C, Cipriano E, Massaro L, Natalucci F, Capalbo G, et al. Joint involvement in systemic lupus erythematosus: From pathogenesis to clinical assessment. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Aug;47(1):53–64.
 26. Kolasinski SL, Chi AS, Lopez-Garib AJ. Current Perspectives on Imaging for Systemic Lupus Erythematosus, Systemic Sclerosis, and Dermatomyositis/Polymyositis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016 Nov;42(4):711–32.
 27. 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* [Internet]. 2017;58(1):73–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28523301>
 28. Koo BS, Hong S, Kim YJ, Kim Y-G, Lee C-K, Yoo B. Lupus enteritis: clinical characteristics and predictive factors for recurrence. *Lupus*. 2015 May;24(6):628–32.
 29. Brewer BN, Kamen DL. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018 Feb;44(1):165–75.
 30. Mart GA, Gonz HJ. Nefritis lúpica. (11).
 31. Novillo Valdivieso MS, Ayala López IM, Mora Gonzalez MG, Hurtado Herdoiza LO. Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. *Recimundo*. 2019;3(3):410–27.
 32. Horta-Baas G, Camargo-Coronel A, Miranda-Hernández DG, González-Parra LG, Romero-Figueroa M del S, Pérez-Cristóbal M. Renal Transplantation in Systemic Lupus Erythematosus: Comparison of Graft Survival With Other Causes of End-stage Renal Disease. *Reumatol Clínica (English Ed)*. 2019 May;15(3):140–5.
 33. Soliman WM, Sherif NM, Ghanima IM, EL-Badawy MA. Neutrophil to Lymphocyte and Platelet to Lymphocyte Ratios in Systemic Lupus Erythematosus: Relation With Disease Activity and Lupus Nephritis. *Reumatol Clínica (English Ed)*. 2020 Jul;16(4):255–61.
 34. Miranda-Hernández D, Cruz-Reyes C, Angeles U, Jara LJ, Saavedra MA. Prognostic Factors for Treatment Response in Patients With Lupus Nephritis. *Reumatol Clínica (English Ed)*. 2014 May;10(3):164–9.
 35. Martín-Gómez MA, Rivera Hernández F, Frutos Sanz MÁ, Trujillo-martín MM. Recomendaciones y sugerencias a 4 preguntas clave en nefropatía

lúpica: Extracto de la guía de práctica clínica 2015. Nefrología. 2016 Jul;36(4):333–8.

36. Llanos L, Massardo L. Tratamientos Biológicos para Nefropatía Lúpica. 2015;31(1):11–4.
37. Mofetilo M, En MFM, Lúpica N. PROTOCOLO PARA EL USO DE Código : CRFT / PRO / MNL / FIA / 122015. 2015;
38. Carretero M. Terapia inmunosupresora. 2014;16:140–2.
39. Sádaba B. Monitorización y efectos secundarios de los inmunosupresores en el trasplante Monitoring and secondary effects of immunosuppressants in the transplant. An Sist Navar. 2006;29(2):207–18.
40. Carrasco-Yalán A. Anticuerpos monoclonales. Diagnóstico. 2021 Dec;60(4):204–12.
41. Johnson PWM, Glennie MJ. Rituximab: Mechanisms and applications. Br J Cancer. 2001;85(11):1619–23.

