

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADO DE ESPECIALIDADES MEDICAS



INFORME FINAL DE LA TESIS DE GRADUACIÓN

CARACTERIZAR LA RESPUESTA TERAPÉUTICA Y LOS EVENTOS ADVERSOS ASOCIADOS AL RÉGIMEN NIH CON CICLOFOSFAMIDA PARA LA INDUCCIÓN DE REMISIÓN EN PACIENTES CON NEFRITIS LÚPICA EN EL HOSPITAL NACIONAL ROSALES DEL 1 DE ENERO 2023 AL 31 DE DICIEMBRE 2024

PRESENTADO POR:

Mauricio Enrique Jimenez Gálvez

Rodrigo Isaac Henríquez Guzmán

Para optar por el título de:

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

Asesor teórico de tesis:

Dra. Carla Beatriz Solano Ávila

Ciudad universitaria “Dr. Fabio Castillo Figueroa”, El Salvador, noviembre 2025.

TABLA DE CONTENIDO

<u>RESUMEN</u>	<u>3</u>
<u>INTRODUCCIÓN</u>	<u>4</u>
<u>OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION.....</u>	<u>5</u>
APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS	5
<u>DISEÑO Y MÉTODOS</u>	<u>6</u>
<u>LIMITACIONES Y POSIBLES SESGOS DEL ESTUDIO</u>	<u>14</u>
<u>CONSIDERACIONES ÉTICAS</u>	<u>14</u>
ORGANIZACIÓN DEL ESTUDIO.....	14
<u>RESULTADOS</u>	<u>15</u>
<u>DISCUSIÓN</u>	<u>32</u>
<u>CONCLUSIONES</u>	<u>33</u>
<u>RECOMENDACIONES</u>	<u>34</u>
<u>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</u>	<u>36</u>
<u>ANEXOS.....</u>	<u>40</u>

RESUMEN

La nefritis lúpica es una glomerulonefritis mediada por complejos inmunes que afecta aproximadamente al 35% al 60% de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y corresponde a una de las manifestaciones severas de la enfermedad. (1) Su presencia se asocia con mayor morbimortalidad, por lo que el diagnóstico temprano de la nefritis lúpica lleva a mejor respuesta al tratamiento y a un menor riesgo de daño irreversible (2).

Es importante el registro de datos locales sobre la efectividad y seguridad del uso de ciclofosfamida en pacientes con nefritis lúpica activa, proporcionando evidencia útil para optimizar el manejo clínico y mejorar los desenlaces en salud renal. Por lo que se tiene como objetivo en la presente investigación la evaluación de la respuesta al tratamiento con ciclofosfamida para inducción a la remisión de la enfermedad de los pacientes con nefritis lúpica en el Hospital Nacional Rosales del periodo comprendido 1 enero 2023 al 31 diciembre 2024.

Este estudio descriptivo retrospectivo tiene como objetivo caracterizar la respuesta y los eventos adversos de la ciclofosdamida, analizando la evolución clínica mediante la tasa de filtrado glomerular y cuantificación de proteínas en orina de 24 horas, así también se identificarán las características clínicas.

Palabras clave: Nefritis Lupica, ciclofosfamida, efectos adversos, remisión, tasa de filtrado glomerular.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune caracterizada por la formación de complejos inmunes (1,3), es decir la formación de una estructura antígeno-anticuerpo que puede depositarse a nivel de riñones, corazón, vasos sanguíneos, sistema nervioso central, piel, pulmonares y articulaciones (3,5). Las mujeres son afectadas nueve veces más que los hombres. Sin embargo, los hombres tienden a presentar una enfermedad más agresiva con tasas mayores de compromiso renal y cardiovascular (4,7).

El abordaje terapéutico de la nefritis lúpica se ha sustentado históricamente en el uso de inmunosupresores potentes, entre los cuales la ciclofosfamida, un agente alquilante derivado de la mostaza nitrogenada, ha ocupado un papel fundamental desde la década de 1970(5). Su introducción modificó de manera significativa el pronóstico de la enfermedad, al demostrar eficacia en la inducción de remisión y preservación de la función renal en las formas proliferativas de Nefritis Lupica (NL) (clases III y IV según la clasificación de la Internacional de la sociedad de nefrología/Sociedad de patología renal con sus siglas: ISN/RPS) (6).

A pesar de su eficacia, la ciclofosfamida se asocia con una considerable toxicidad aguda y crónica, incluyendo mielosupresión, infecciones oportunistas, cistitis hemorrágica, gonadotoxicidad y riesgo de neoplasias secundarias (7).

Aun así, la ciclofosfamida continúa siendo un pilar terapéutico, especialmente en casos graves o refractarios, y su estudio sigue siendo relevante para optimizar su eficacia y minimizar los riesgos asociados (8,9).

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION

Objetivo General:

Caracterizar la respuesta al tratamiento con ciclofosfamida para inducción a la remisión de la nefritis lúpica en el Hospital Nacional Rosales del 1 de enero 2023 al 31 de diciembre 2024.

Objetivos Específicos:

1. Cuantificar el porcentaje de pacientes que alcanzan el objetivo terapéutico a los 3 y 6 meses con ciclofosfamida.
2. Estimar la frecuencia y describir el perfil de gravedad (según CTCAE) de los eventos adversos asociados a la ciclofosfamida.
3. Describir el perfil sociodemográfico de la cohorte de los pacientes.

APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS

El Hospital Nacional Rosales (HNR) es el principal hospital de tercer nivel del sistema público en El Salvador, con gran afluencia de pacientes con enfermedades reumatológicas graves y complicaciones, incluyendo nefritis lúpica. Dada la carga de enfermedad renal en la población salvadoreña en un entorno de recursos limitados, los resultados pueden mostrar si la ciclofosfamida, que puede ser más accesible que algunas terapias modernas costosas, sigue siendo una alternativa viable y rentable, siempre que su uso esté bien regulado y supervisado.

DISEÑO Y MÉTODOS

Tipo de estudio:

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal.

Población y muestra:

Población: pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico con nefritis lúpica atendidos en el Hospital Nacional Rosales.

Muestra: todos los pacientes que cumplan criterios de inclusión y exclusión que no hayan recibido ciclofosfamida previamente y que hayan completado los primeros seis meses de altas dosis del protocolo National Institutes of Health (NIH), entre los años definidos para el estudio (15).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN E EXCLUSIÓN:

Inclusión:

- LES con nefritis lúpica.
- Tratamiento con ciclofosfamida endovenosa por protocolo NIH.
- Historia clínica completa y seguimiento en consulta externa de reumatología por un mínimo de 6 meses.

Exclusión:

- Pacientes con otras enfermedades autoinmunes sobrepuestas.
- Historia clínica incompleta (pacientes que no permiten examen físico completo).
- Pacientes que perdieron una dosis de ciclofosfamida no justificada.

Instrumentos y técnicas de recolección de datos:

- Revisión de expedientes clínicos.
- Recolección de información en fichas estructuradas.
- Análisis estadístico con software como SPSS, R o Excel.

VARIABLES:

Independiente:

Uso de ciclofosfamida en pacientes con nefritis lúpica.

Dependientes:

- Dosis y duración del tratamiento con ciclofosfamida.
- Objetivo terapéutico a los 3 y 6 meses con ciclofosfamida.
- Presencia de efectos adversos.
- Edad.
- Sexo.

Análisis estadístico:

Los datos recolectados se tabularán y analizarán utilizando estadístico como Excel y Google sheets. Las variables cuantitativas continuas se presentarán como medias y desviaciones estándar, y las categóricas como Las variables cuantitativas continuas se presentarán como medias y desviaciones estándar, y las categóricas como frecuencias y porcentajes. Se considerará estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Metodología

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES					
Objetivos específicos	Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Indicadores	Valor
Cuantificar el porcentaje de pacientes que alcanzan el objetivo terapéutico a los 3 y 6 meses con ciclofosfamida.	Objetivo terapéutico a los 3 y 6 meses	Estado clínico y bioquímico en el cual el paciente con nefritis lúpica presenta normalización de la función renal, con proteinuria mínima	Determinado a través de la depuración de creatinina y cuantificación de proteínas en orina de 24 horas Registro de la depuración de creatinina y cuantificación de proteínas en	Resultado de la depuración de creatinina y cuantificación de proteínas en orina de 24 horas Objetivo terapéutico	Depuración de creatinina y cuantificación de proteínas en orina de 24 horas Tasa de filtración glomerular estimada dentro del 10% del valor

			orina de 24 horas basal y a los 3 meses		basal a los 3 y 6 meses Reducción de $\geq 25\%$ en cuantificación de proteínas en orina a los 3 meses Reducción de $\geq 50\%$ en cuantificación de proteínas en orina a < 3 gramos al día a los 6 meses
--	--	--	---	--	---

<p>Estimar la frecuencia y describir el perfil de gravedad (según CTCAE) de los eventos adversos asociados a la ciclofosfamida.</p>	<p>Efectos secundarios</p>	<p>Consecuencia indirecta y generalmente adversa del uso de un medicamento o terapia</p>	<p>Infecciones</p> <p>Alteración de PH</p> <p>Cistitis hemorrágica</p> <p>Efectos gastrointestinales</p>	<p>De tejidos blancos, pulmonares, Infecciones del tracto urinario</p> <p>Elevación de transaminasas</p> <p>Hematuria</p> <p>Náuseas y vómitos</p>	<p>Cantidad de pacientes que presenten los efectos secundarios</p>
---	----------------------------	--	--	--	--

	Ciclofosfamida	<p>Inmunosupresor que interfiere con la replicación y transcripción del ADN (19).</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Provoca apoptosis o muerte celular en linfocitos en proliferación. <input type="checkbox"/> Disminuye la síntesis de proteínas e inhibe la proliferación de células inmunocompetentes. 	Alopecia	Caída de cabello	
--	----------------	--	----------	------------------	--

	Uso concomitante de glucocorticoides (mg/día)	Consumo de corticoides sistémicos	Cuantificación de dosis diaria de Prednisona-equivalente en mg/día basal, 3, 6 (20).	Dosis media mg/día por punto temporal y clasificada en dosis baja, intermedia, alta, muy alta y pulsos de metilprednisona	< 7.5 mg/d >7.5-30 mg/d >30-100 mg/d >100 mg/d 1 gramo de metilprednisona
	Eventos adversos (según clasificación CTCAE)	Cualquier acontecimiento médico indeseable durante ciclofosfamida, graduado por severidad	Registro y graduación según CTCAE (grado 1-5)	Tipo de evento según gravedad (G1-G5)	G1 G2 G3 G4 G5 Infección: Leve
		Complicaciones infecciosas	Confirmación por datos clínico-	Nº total de infecciones y	

	Infecciones oportunistas	incluyendo oportunistas y reactivación de tuberculosis.	microbiológicos y/o imagen.	clasificación en leve, moderada o grave.	Moderada Grave (incluidos decesos).
Describir el perfil sociodemográfico de la cohorte de los pacientes.	Características sociodemográficas	Atributos que describen a una población en términos sociales y demográficos	Edad, sexo, estado civil, nivel educativo, ocupación, domicilio	Pacientes agrupados según características	Porcentaje de pacientes en cada característica
	Pacientes con nefritis lúpica	Pacientes que padecen de nefritis lúpica tratados en HNR	Número de pacientes con nefritis lúpica	Número de pacientes con nefritis lúpica	Porcentaje de pacientes

LIMITACIONES Y POSIBLES SEGOS DEL ESTUDIO

Este estudio presenta limitaciones inherentes a su diseño descriptivo retrospectivo. La principal es el sesgo de información, ya que la calidad de los datos depende de la exhaustividad de los registros clínicos. El muestreo por conveniencia y los criterios de inclusión podrían limitar la generalización de los resultados a toda la población con nefritis lúpica. Asimismo, la naturaleza del diseño no permite establecer relaciones de causalidad ni controlar por factores de confusión. La falta de datos de biopsia renal en todos los casos limita la caracterización histológica de la cohorte. A pesar de esto, el estudio proporcionará una valiosa descripción inicial de la práctica clínica real en nuestro entorno.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio se regirá conforme a los principios de la Declaración de Helsinki y las normativas institucionales del Comité de Ética del Hospital Nacional Rosales. Se garantizará la confidencialidad de los datos clínicos recolectados, los cuales serán utilizados exclusivamente con fines académicos y científicos. Dado que se trata de un estudio retrospectivo, no se intervendrá directamente sobre los pacientes y no se requiere de consentimiento informado individual.

Además, se garantizará el anonimato de los pacientes cuyos expedientes sean incluidos en el estudio.

ORGANIZACIÓN DEL ESTUDIO

Posterior a aprobación por parte del comité ética se procederá a solicitar a personal de ESDOMED la revisión de expedientes de pacientes que cumplen criterios de inclusión.

RESULTADOS

1. Edad

Edad	Total
10-20	2
21-30	6
31-40	3
41-60	3
	14

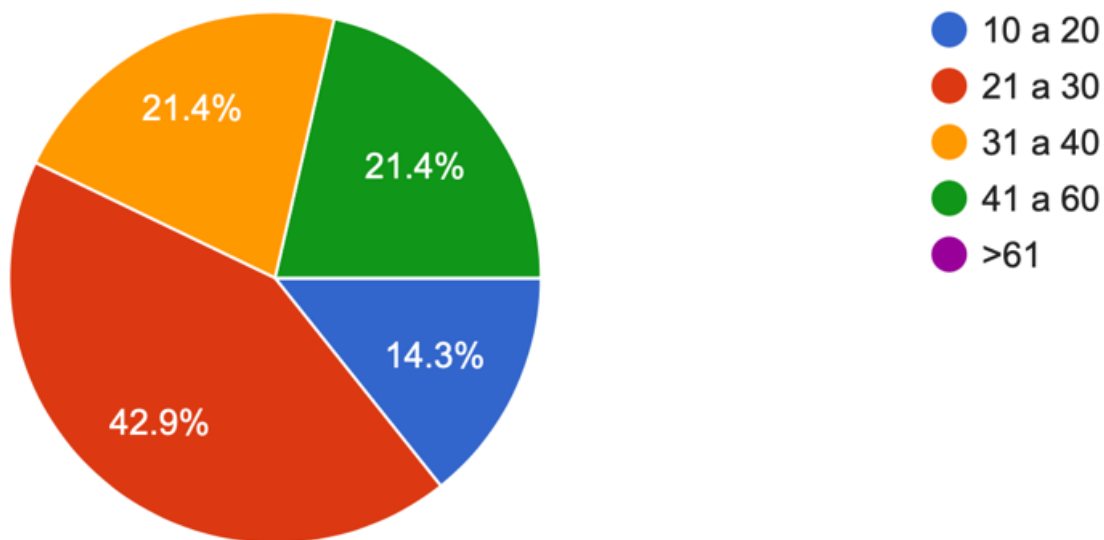


Figura 1. Edad: Se observa que el grupo de 21 a 30 años fue más frecuente, representando el 42.9% de los casos, seguido por los grupos de 31 a 40 años y de 41 a 60 años, cada uno con 21.4%. El grupo de 10 a 20 años constituyó el 14.3% de la muestra, mientras que no se registraron pacientes mayores de 61 años (0%). La distribución refleja que la mayoría de los pacientes con nefritis lúpica tratados con el régimen NIH en el Hospital Nacional Rosales se concentraron en la etapa

joven adulta, lo cual es consistente con la epidemiología habitual del lupus eritematoso sistémico

2. Sexo

Opción	Total
Femenino	13
Masculino	1
	14

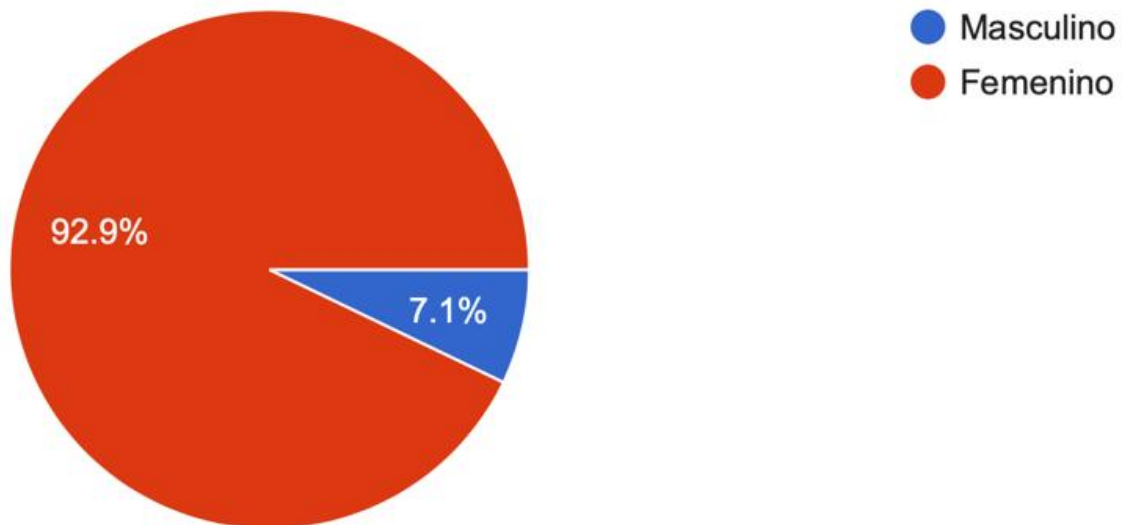


Figura 2. Sexo: Se observa un claro predominio del sexo femenino, que representó el 92.9% de los casos, mientras que el sexo masculino correspondió únicamente al 7.1%. Esta distribución evidencia la mayor frecuencia de nefritis lúpica en mujeres, concordante con la epidemiología conocida del lupus eritematoso sistémico, enfermedad que afecta predominantemente al sexo femenino en edad reproductiva.

3. Estado civil.

Opción	Total
Soltero	8
Casado(a)/unión libre	6
Divorciado(a)	0
Viudo(a)	0
	14

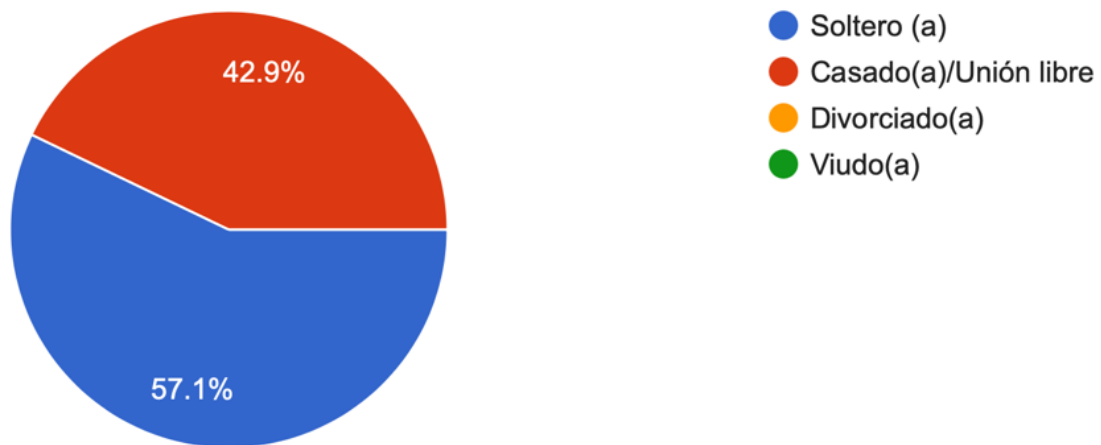


Figura 3. Estado civil: Se observa que la mayoría de los pacientes eran solteros 57.1%, mientras que el 42.9% se encontraban casados.

4. Nivel educativo.

Opción	Total
Primaria	3
Secundaria	10
Universidad incompleta	1
Universidad completa	0
	14

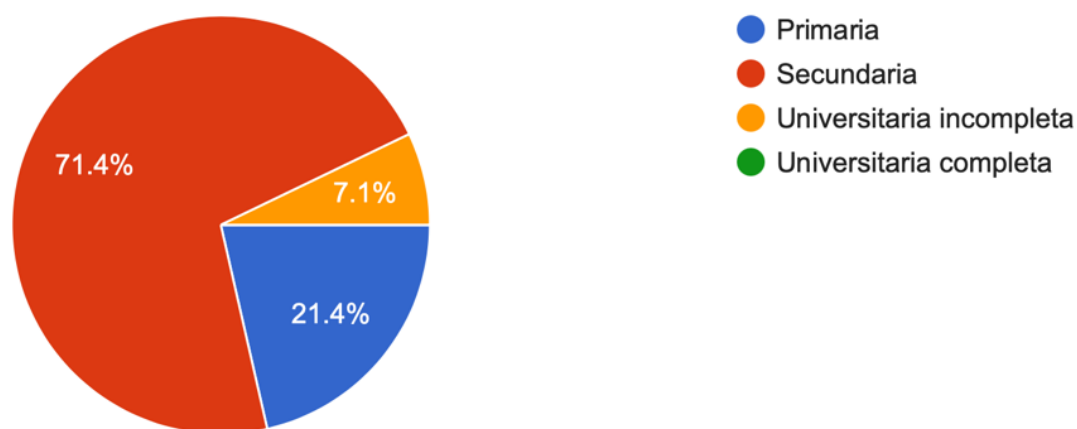


Figura 4. Nivel educativo: Se observa que la mayoría contaba con educación secundaria (71.4%), seguida del nivel primaria (21.4%) y universidad incompleta (7.1%). No se registraron pacientes con universidad completa (0%). Esta distribución sugiere que la población estudiada presenta en su mayoría un nivel educativo medio, lo cual puede influir en el conocimiento y adherencia al tratamiento de la nefritis lúpica, así como en la comprensión de las indicaciones médicas.

5. Ocupación

Opción	Total
Hogar	12
Empleado(a)	0
Comerciante	2
Otro	0
	14

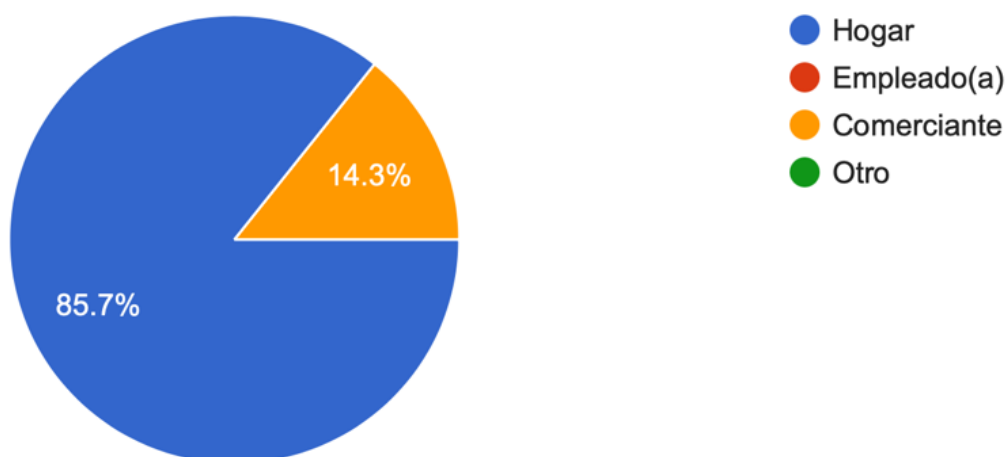


Figura 5. Ocupación: Se observa un predominio de pacientes dedicadas al hogar (85.7%), seguidas por comerciantes (14.3%). No se registraron participantes con ocupación de empleado ni en la categoría otro (0%). Esta distribución refleja que la mayoría de las pacientes pertenecían al ámbito doméstico, lo cual es coherente con el predominio del sexo femenino en la muestra y con la tendencia demográfica de la población atendida en el Hospital Nacional Rosales.

6. Uso concomitante de glucocorticoides (prednisona equivalente) al inicio ciclofosfamida

Opción	Total
<7.5 mg/día	0
7.5 – 30 mg/día	2
31 – 100 mg/día	0
>100 mg/día	0
Pulsos de metilprednisolona 1 g	12
No uso de glucocorticoides	0
	14

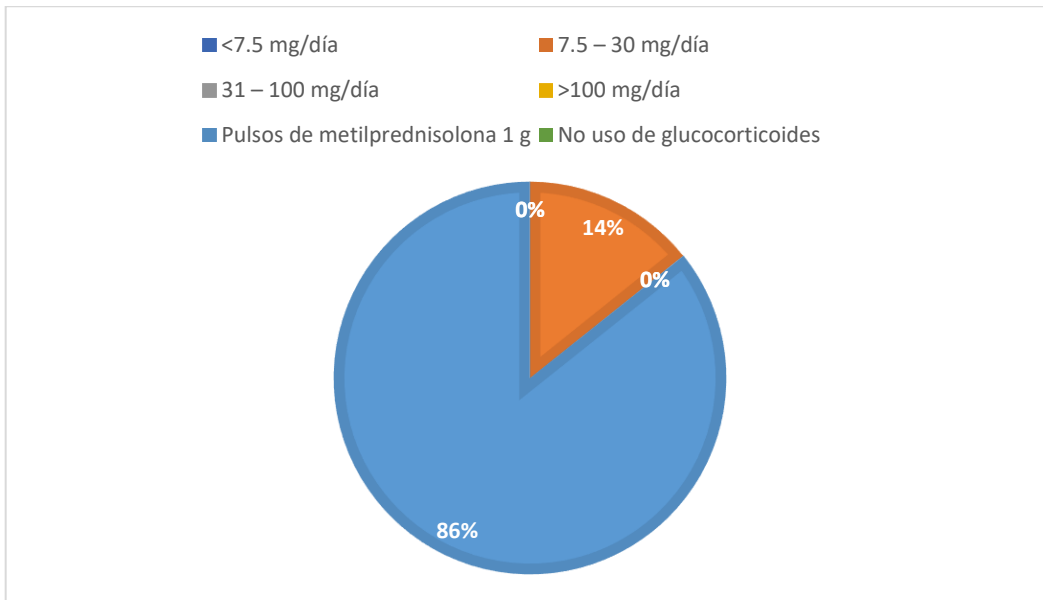


Figura 6. Uso concomitante de glucocorticoides (prednisona equivalente) al inicio ciclofosfamida: Se observó que la mayoría de los pacientes recibieron pulsos de metilprednisolona (86%) como parte del esquema de inducción, mientras que el resto utilizó dosis orales de glucocorticoides equivalentes a 7.5–30 mg/día de prednisona. Ninguno de los pacientes estuvo sin tratamiento con glucocorticoides (0%) al inicio del régimen NIH. Esta distribución refleja el uso sistemático de corticosteroides como parte del protocolo de inducción de remisión, en concordancia con las guías internacionales para el manejo de la nefritis lúpica activa.

7. Uso concomitante de glucocorticoides (prednisona equivalente) a los 3 meses de ciclofosfamida.

Opción	Total
<7.5 mg/día	1
7.5 – 30 mg/día	13
31 – 100 mg/día	0
>100 mg/día	0
Pulsos de metilprednisolona 1 g	0
No uso de glucocorticoides	0
	14

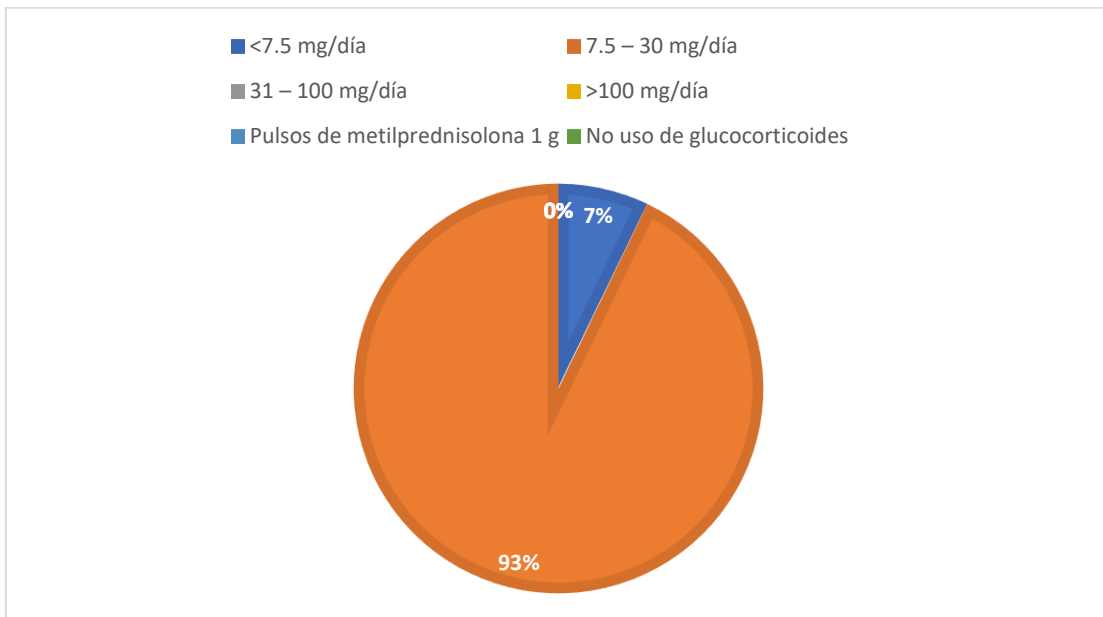


Figura 7. Uso concomitante de glucocorticoides (prednisona equivalente) a los 3 meses de ciclofosfamida: Se observó que la mayoría de los pacientes (93%) continuaban recibiendo dosis entre 7.5 y 30 mg/día, mientras que un 7% de los pacientes había reducido la dosis a menos de 7.5 mg/día. Ningún paciente estuvo sin tratamiento con glucocorticoides durante este periodo. Esta distribución refleja la reducción progresiva de la dosis de glucocorticoides conforme a la respuesta clínica y serológica, siguiendo las recomendaciones de las guías de manejo de

nefritis lúpica, y evidencia la adherencia al esquema de disminución escalonada de esteroides tras la inducción.

8. Uso concomitante de glucocorticoides (prednisona equivalente) a los 6 meses de ciclofosfamida.

Opción	Total
<7.5 mg/día	3
7.5 – 30 mg/día	10
31 – 100 mg/día	0
>100 mg/día	0
Pulsos de metilprednisolona 1 g	1
No uso de glucocorticoides	0
	14

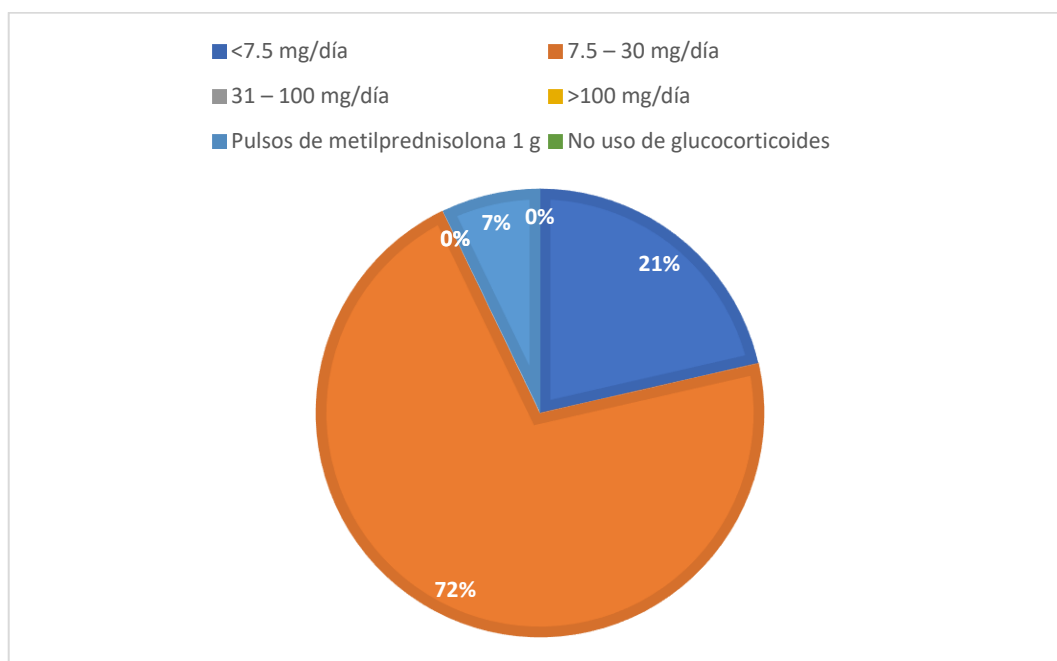


Figura 8. Uso concomitante de glucocorticoides (prednisona equivalente) a los 6 meses de ciclofosfamida: Se observó que: 72% de los pacientes continuaban con dosis de 7.5 a 30 mg/día, 21% habían reducido la dosis a menos de 7.5 mg/día, y 7% recibieron pulsos de metilprednisolona. Ningún paciente estuvo sin exposición a glucocorticoides durante este periodo. Esta distribución evidencia la tendencia a la reducción gradual de la dosis de esteroides conforme a la

respuesta clínica, al mismo tiempo que un pequeño grupo requirió pulsos adicionales de metilprednisolona, por brote de la enfermedad.

9. Depuración de creatinina en orina de 24 horas basal.

Opción	Total
0 a 15 ml/kg/min	0
16 a 30 ml/kg/min	0
31 a 44 ml/kg/min	2
45 a 59 ml/kg/min	3
60 a 89 ml/kg/min	5
≥ 90 ml/kg/min	4
	14

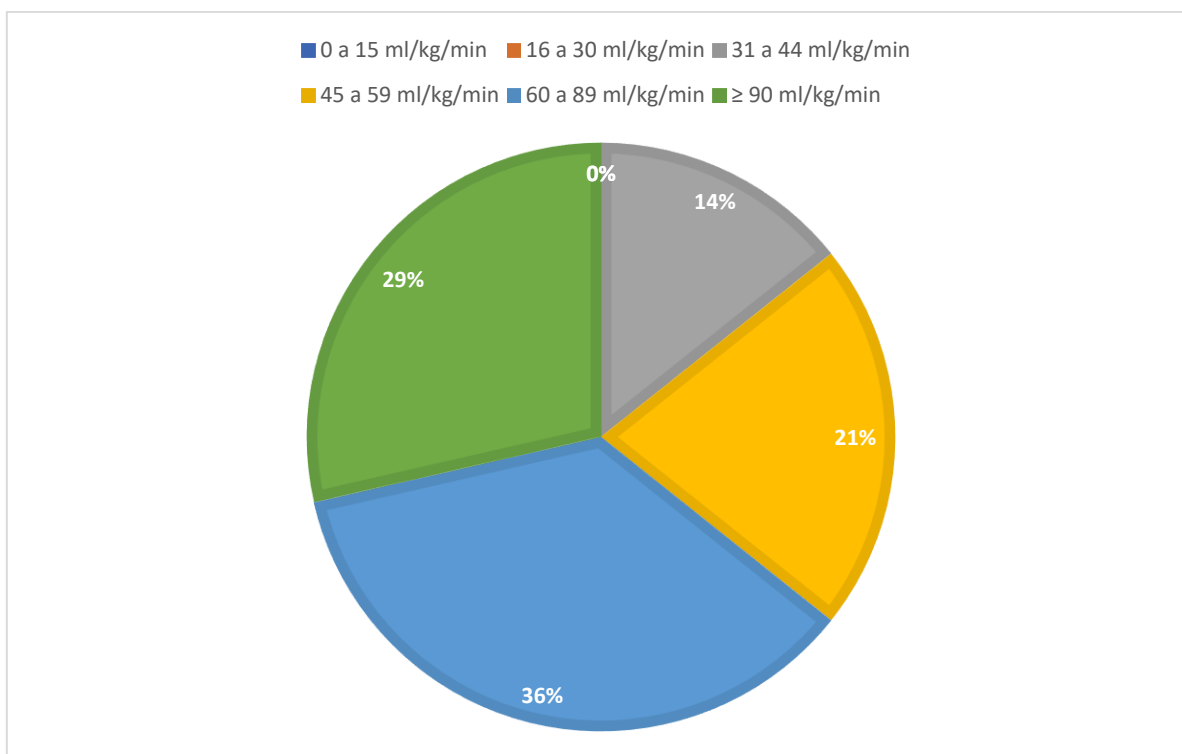


Figura 9. Depuración de creatinina en orina de 24 horas basal: el 36% de los pacientes presentaron depuración entre 60 y 89 ml/kg/min, 29% superaron los 90 ml/kg/min, 21% se encontraban en el rango de 45 a 59 ml/kg/min, y 14% tenían depuración de 31 a 44 ml/kg/min. Esta distribución refleja la variabilidad de la función renal basal en los pacientes con nefritis lúpica, lo cual puede influir en la

respuesta terapéutica y la aparición de eventos adversos al tratamiento con ciclofosfamida.

10. Cuantificación de proteínas en orina de 24 horas basal.

Opción	Total
<150 mg en 24 horas	0
>151 a 500 mg en 24 horas	2
501 a 3500 mg en 24 horas	3
≥3501mg en 24 horas	9
	14

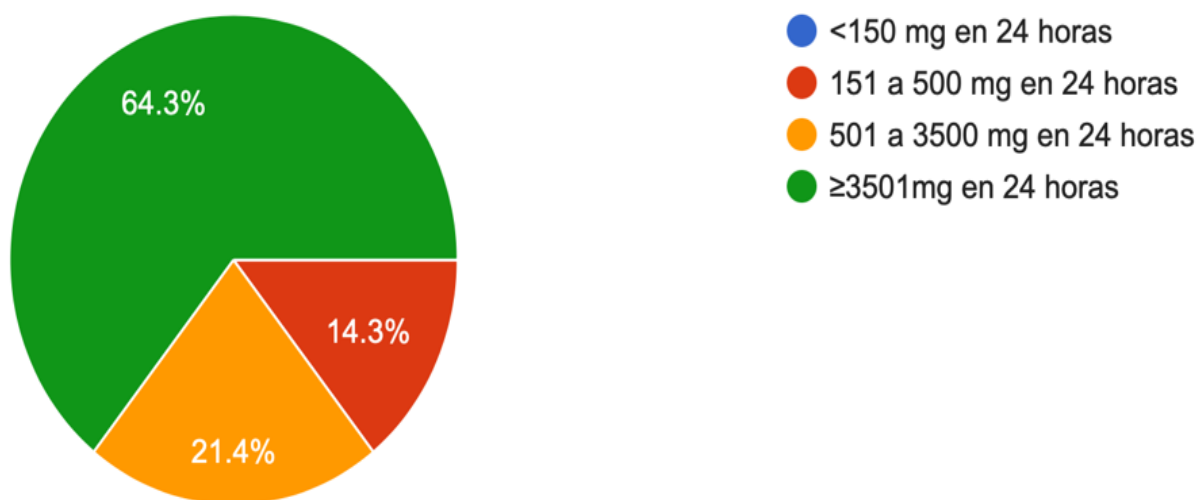


Figura 10. Cuantificación de proteínas en orina de 24 horas basal: Se observa que: 64.3% de los pacientes presentaron proteinuria ≥ 3501 mg/24 h, 21.4% tenían proteinuria entre 501 y 3500 mg/24 h, y 14.3% se encontraban en el rango de 151 a 500 mg/24h. Esta distribución evidencia que la mayoría de los pacientes presentaba proteinuria elevada al inicio del tratamiento, característica típica de la nefritis lúpica activa, lo cual puede influir en la elección y respuesta al régimen de inducción con ciclofosfamida.

11. Depuración de creatinina en orina de 24 horas dentro del 10% del valor basal a los 3 meses.

Opción	Total
Dentro del 10% del valor basal	0
Por debajo del 10% del valor basal	3
Arriba del 10% del valor basal	11
	14

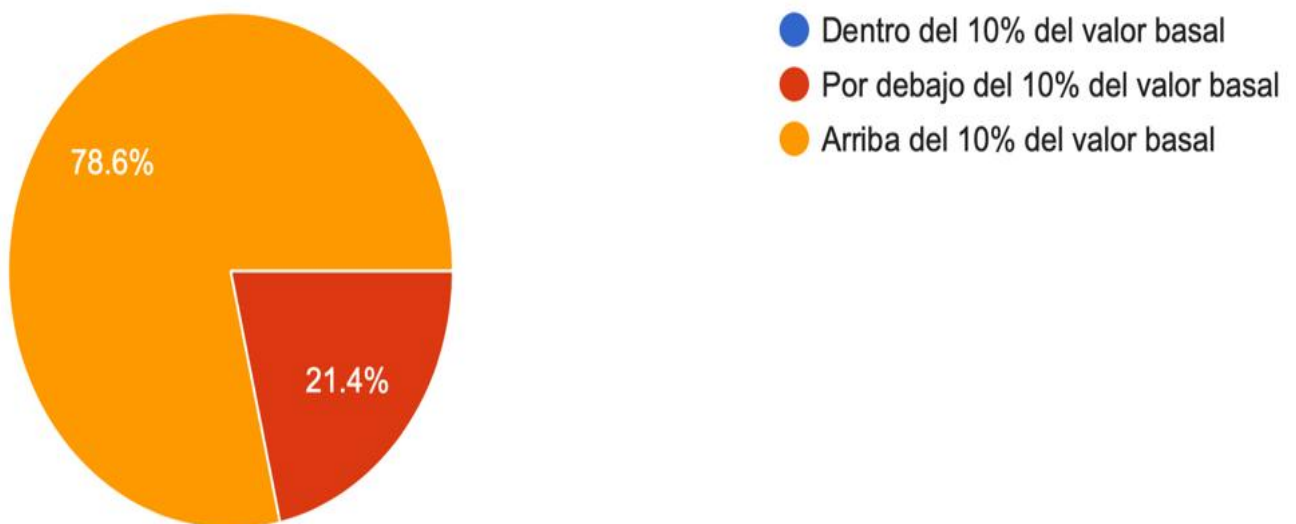


Figura 11. Depuración de creatinina en orina de 24 horas dentro del 10% del valor basal a los 3 meses: Se observó que el 78.6% de los pacientes presentó un valor por encima del 10% del basal, mientras que el 21.4% mostró valores por debajo del 10%, y ningún paciente se mantuvo dentro del 10% del valor basal (0%).

Esta distribución indica que la mayoría de los pacientes evidenció mejoría de la función renal a los tres meses de tratamiento, reflejando una respuesta temprana favorable al régimen NIH con ciclofosfamida.

12. Depuración de creatinina en orina de 24 horas dentro del 10% del valor basal a los 6 meses.

Opción	Total
Dentro del 10% del valor basal	4
Por debajo del 10% del valor basal	2
Arriba del 10% del valor basal	8
	14

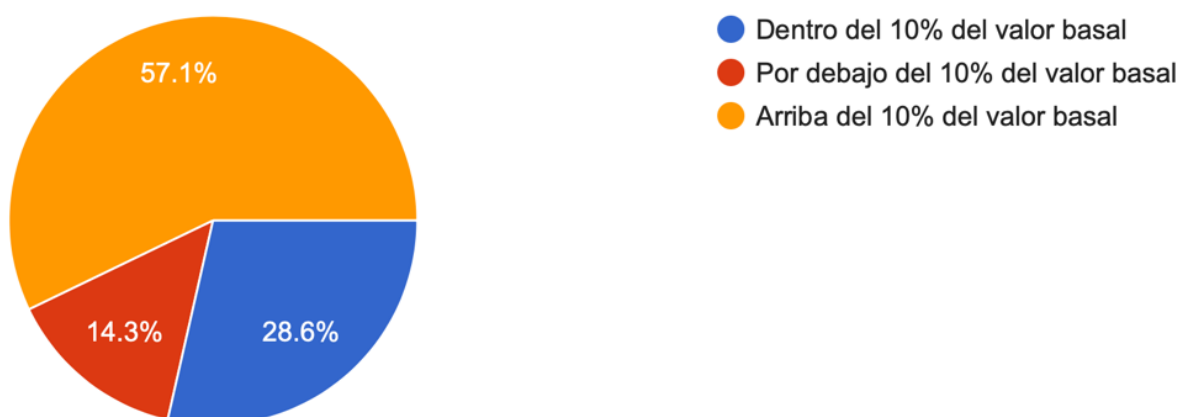


Figura 12. Depuración de creatinina en orina de 24 horas dentro del 10% del valor basal a los 6 meses: Se observó que: 28.6% de los pacientes mantuvieron la depuración dentro del 10% del valor basal, 14.3% presentaron depuración por debajo del 10% respecto al valor basal, y 57.1% mostraron depuración por encima del 10% del valor basal. Esta distribución evidencia que, a los seis meses, la mayoría de los pacientes experimentó mejora o incremento de la función renal

respecto al valor basal, lo que refleja una respuesta positiva al tratamiento de inducción con ciclofosfamida en la mayoría de los casos.

13.Reducción \geq al 25% en cuantificación de proteínas en orina a los 3 meses.

Opción	Total
Si	9
No	5
	14

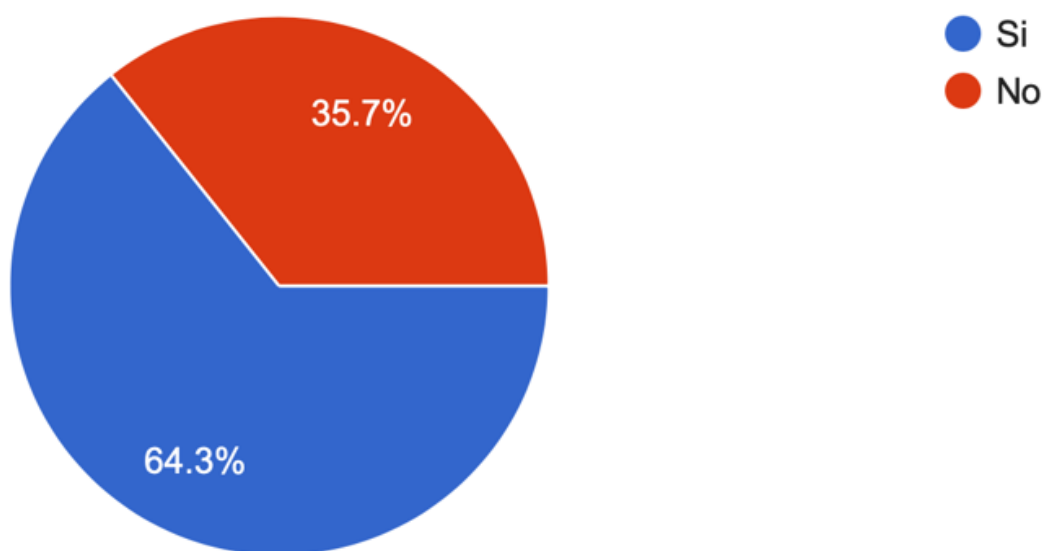


Figura 13. Reducción \geq al 25% en cuantificación de proteínas en orina a los 3 mes: Se observa que: 64.3% de los pacientes alcanzaron una reducción \geq 25% en la proteinuria, 35.7% no lograron esta reducción. Esta distribución indica que la mayoría de los pacientes presentó una respuesta favorable temprana al tratamiento, evidenciada por la disminución significativa de la proteinuria, lo que constituye un marcador importante de remisión parcial o mejoría clínica en la nefritis lúpica.

14.Reducción \geq al 50% en cuantificación de proteínas en orina a los 6 meses.

Opción	Total
Si	10
No	4
	14

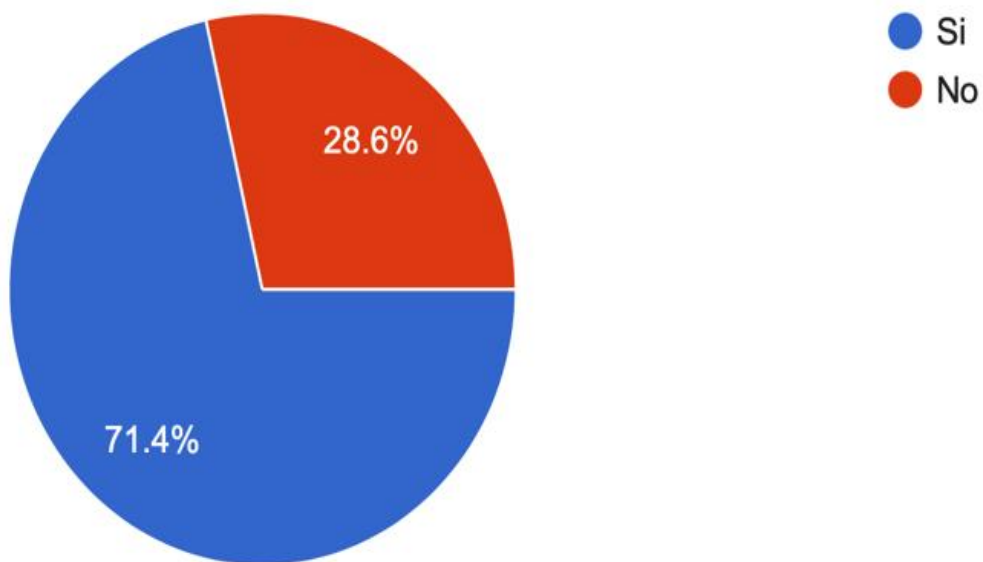


Figura 14. Reducción \geq al 50% en cuantificación de proteínas en orina a los 6 meses: Se observa que: 71.4% de los pacientes lograron una reducción $\geq 50\%$ en la proteinuria, 28.6% no alcanzaron esta reducción. Esta distribución evidencia que la mayoría de los pacientes presentó una respuesta clínica favorable al tratamiento, con disminución significativa de la proteinuria, lo que constituye un marcador importante de remisión parcial o control de la actividad de la nefritis lúpica.

15. Reporte de infecciones.

Opción	Total
Ninguna	14
Leve	0
Moderada	0
Grave	0
	14

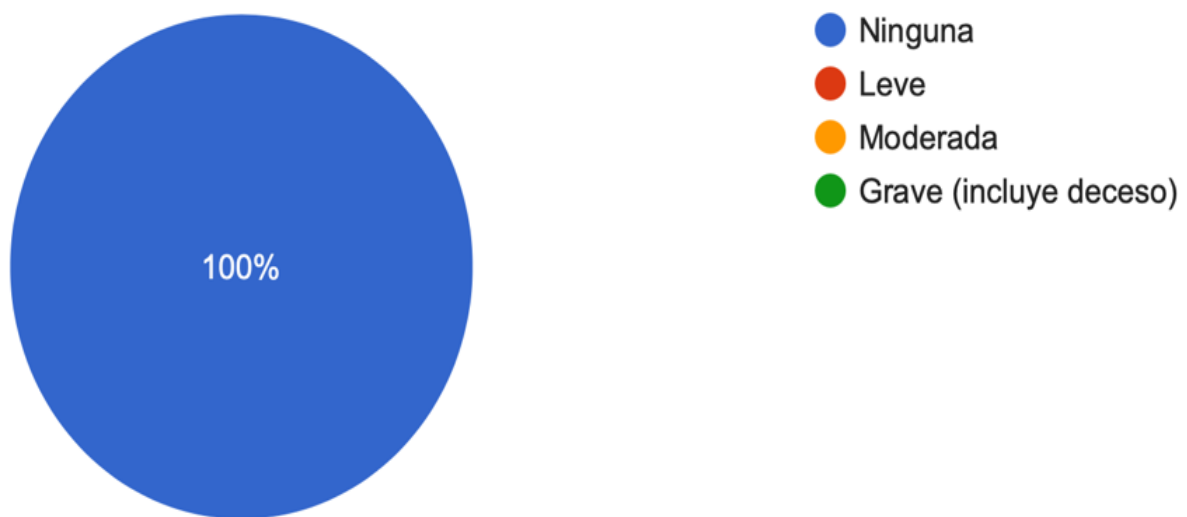


Figura 15. Reporte de infecciones: Se observó que el 100% de los pacientes no presentó infecciones durante el periodo de seguimiento. Esta distribución evidencia que, dentro de la muestra estudiada, no se registraron complicaciones infecciosas, lo que refleja un perfil de seguridad favorable del régimen NIH en esta población durante el tratamiento de inducción.

16. Alteración de pruebas hepáticas.

Opción	Total
Si	0
No	14
	14

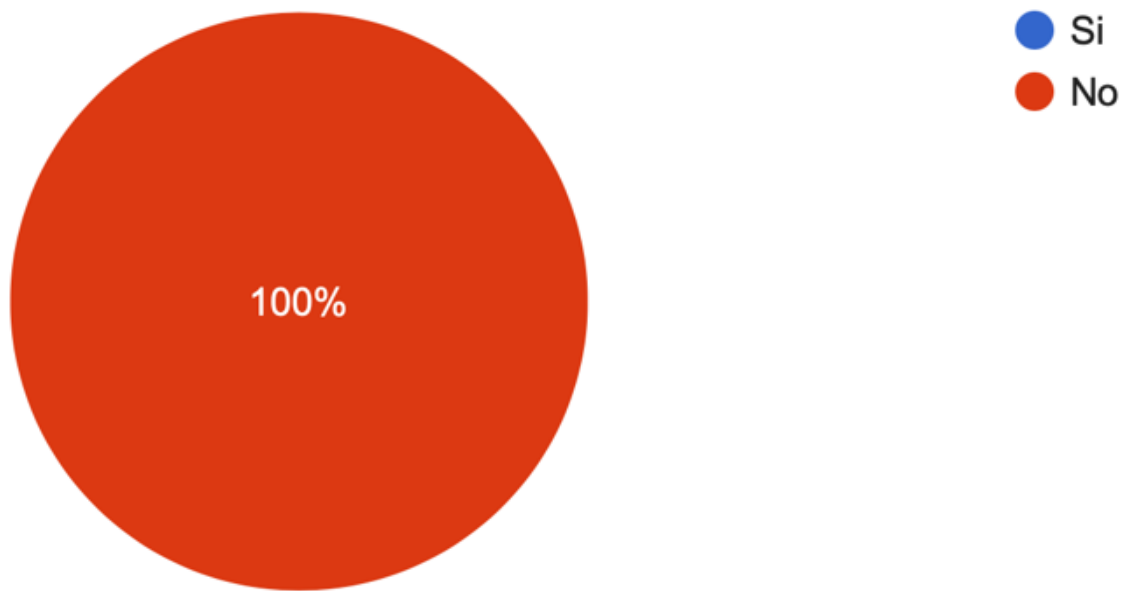


Figura 16. Alteración de pruebas hepáticas: Se observó que el 100% de los pacientes no presentó alteraciones en las pruebas hepáticas durante el periodo de seguimiento. Esta distribución evidencia que, dentro de la población estudiada, no se registraron hepatotoxicidad ni alteraciones bioquímicas hepáticas atribuibles al tratamiento, reflejando un perfil de seguridad hepática favorable del régimen NIH en esta cohorte

17. Reacciones de hipersensibilidad.

Opción	Total
Si	0
No	14
	14

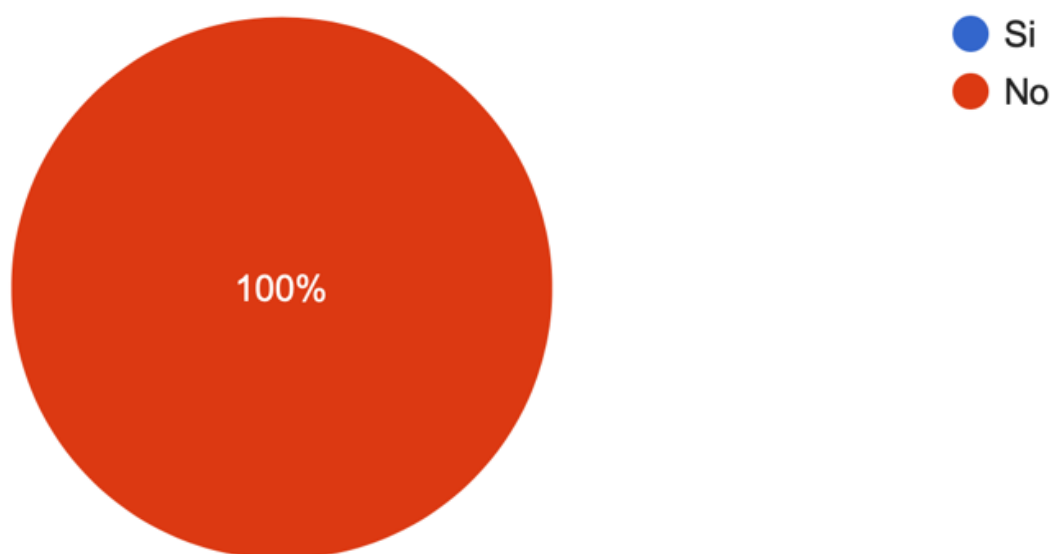


Figura 17. Reacciones de hipersensibilidad: Se observó que el 100% de los pacientes no presentó reacciones de hipersensibilidad durante el periodo de seguimiento. Esta distribución evidencia que, dentro de la población estudiada, no se registraron eventos de hipersensibilidad, reflejando un perfil de seguridad favorable del régimen NIH en esta cohorte de pacientes.

DISCUSIÓN

En esta cohorte de pacientes con nefritis lúpica tratados con el régimen NIH con ciclofosfamida, la mayoría correspondió al sexo femenino (92.9%) y edad joven-adulta (21–30 años, 42.9%), reflejando el perfil epidemiológico típico de la enfermedad (11,13). La función renal basal mostró variabilidad, con depuración de creatinina entre 31 y >90 ml/kg/min y proteinuria elevada en la mayoría (64.3% ≥ 3501 mg/24 h), lo que evidencia actividad renal significativa al inicio del tratamiento. El uso concomitante de glucocorticoides fue generalizado, con 86% de los pacientes recibiendo pulsos de metilprednisolona.

La respuesta terapéutica fue favorable: a los tres meses, 64.3% alcanzaron una reducción $\geq 25\%$ de la proteinuria, y a los seis meses, 71.4% lograron una reducción $\geq 50\%$. La depuración de creatinina mostró inicialmente disminución en la mayoría a los tres meses, pero a los seis meses la mayoría presentó recuperación o estabilización, indicando que el tratamiento con ciclofosfamida permite mejoría de la función renal y control de la proteinuria en el corto a mediano plazo.

En cuanto a seguridad, no se registraron infecciones, alteraciones hepáticas ni reacciones de hipersensibilidad, reflejando un perfil de seguridad favorable del régimen NIH en esta población. Estos hallazgos apoyan la eficacia y tolerabilidad del tratamiento de inducción en nefritis lúpica activa (7,17) aunque se reconoce la limitación de una muestra pequeña y seguimiento limitado a seis meses, por lo que futuros estudios con mayor tamaño y seguimiento prolongado serían necesarios para evaluar eventos adversos tardíos y sostenibilidad de la respuesta.

CONCLUSIONES

1. El régimen NIH con ciclofosfamida, asociado a glucocorticoides, demostró eficacia en pacientes con nefritis lúpica activa, evidenciada por la reducción significativa de la proteinuria a los tres y seis meses y la estabilización o mejora de la función renal.
2. La respuesta terapéutica fue temprana y sostenida, con la mayoría de los pacientes logrando reducción $\geq 25\%$ de proteinuria a los tres meses y $\geq 50\%$ a los seis meses, así como recuperación o mantenimiento de la depuración de creatinina respecto al valor basal.
3. El tratamiento presentó un perfil de seguridad favorable, sin registro de infecciones, alteraciones hepáticas ni reacciones de hipersensibilidad durante el periodo de seguimiento.
4. Los hallazgos respaldan el uso del régimen NIH con ciclofosfamida como tratamiento de inducción de remisión en nefritis lúpica, destacando la importancia de la monitorización clínica y bioquímica para evaluar la respuesta y prevenir complicaciones.

RECOMENDACIONES

1. Monitoreo clínico y bioquímico constante: Se recomienda continuar la monitorización estrecha de la función renal y proteinuria durante y después del tratamiento con ciclofosfamida para detectar cambios tempranos en la respuesta terapéutica y ajustar las dosis de glucocorticoides o ciclofosfamida según la evolución.
2. Uso del régimen NIH con ciclofosfamida como tratamiento de inducción: Este esquema puede considerarse eficaz y seguro para la inducción de remisión en nefritis lúpica activa, especialmente en pacientes jóvenes y mujeres, siempre acompañado de glucocorticoides.
3. Se recomienda al Ministerio de Salud priorizar la disponibilidad y accesibilidad de exámenes esenciales para el diagnóstico y seguimiento de lupus eritematoso sistémico, tales como anticuerpos antinucleares (ANA), anti-DNA, y niveles séricos de complemento (C3 y C4). La ausencia de estas pruebas limita la adecuada clasificación, evaluación de actividad y monitorización de respuesta terapéutica en los pacientes con nefritis lúpica.
4. Desarrollo de estrategias de diagnóstico integral en entornos con recursos limitados: Ante la falta de disponibilidad de estudios inmunológicos especializados, se recomienda fortalecer el uso de parámetros clínicos y bioquímicos accesibles (relación albumina/creatinina) como herramientas de seguimiento funcional, mientras se gestionan recursos para estudios inmunológicos complementarios.

5. Implementar políticas de abastecimiento y referencia diagnóstica: El MINSAL debería promover la creación de una red de referencia nacional para exámenes inmunológicos, con el objetivo de centralizar el procesamiento de ANA, anti-DNA y complementos en laboratorios de referencia, reduciendo costos y tiempos de espera.

6. Evaluación de eventos adversos: Aunque no se registraron infecciones, alteraciones hepáticas ni reacciones de hipersensibilidad en esta cohorte, se recomienda mantener vigilancia continua de posibles efectos adversos, especialmente en estudios con muestras más grandes o seguimiento prolongado.

7. Educación del paciente y adherencia al tratamiento: Es importante reforzar la educación sobre la importancia del cumplimiento del tratamiento y el seguimiento médico, dado que la respuesta terapéutica depende del manejo adecuado de la medicación y de controles periódicos.

8. Estudios futuros: Se recomienda realizar investigaciones con mayor tamaño de muestra y seguimiento a largo plazo, incluyendo marcadores serológicos y evaluación de remisión completa, para confirmar la eficacia y seguridad del régimen NIH y evaluar eventos adversos tardíos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arnaud, L., Chasset, F., & Martin, T. (2024). Immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus: An update. *Autoimmunity Reviews*, 23(10), 103648.
2. Roveta, A., Parodi, E. L., Brezzi, B., Tunesi, F., Zanetti, V., Merlotti, G., Francese, A., Maconi, A. G., & Quaglia, M. (2024). Lupus Nephritis from pathogenesis to new therapies: An update. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(16), 8981.
3. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertias G, Boumpas DT. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jan;80(1):14–25.
4. Komolafe OO. Rapidly progressive glomerulonephritis: A wild card manifestation of lupus nephritis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2018 Apr;29(2):443–51.
5. Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*. 2020 Aug;76(2):265–81.
6. Wu C, Jiang S, Chen Z, Li T, Gu X, Dai M, Du F, Ye Y, Tang L, Wang M, Wang X, Li T, Ye S, Bao C, Zhang X, Fu Q. Single-cell transcriptomics reveal potent extrafollicular B cell response linked with granzyme K⁺ CD8 T cell activation in lupus kidney. *Ann Rheum Dis*. 2024 Oct 17: ard-2024-225876.
7. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, Boletis J, Bruce IN, Cervera R, Doria A, Dörner T, Furie RA, Gladman DD, Houssiau FA, Inês LS, Jayne D, Kouloumas M, Kovács L, Mok CC, Morand EF, Moroni G,

- Mosca M, Mucke J, Mukhtyar CB, Nagy G, Navarra S, Parodis I, Pego-Reigosa JM, Petri M, Pons-Estel BA, Schneider M, Smolen JS, Svenungsson E, Tanaka Y, Tektonidou MG, Teng YO, Tincani A, Vital EM, van Vollenhoven RF, Wincup C, Bertsias G, Boumpas DT. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2024 Jan 2;83(1):15-29.
8. Woytala PJ, Morgiel E, Łuczak A, Czesak-Woytala K, Wiland P. The Safety of Intravenous Cyclophosphamide in the Treatment of Rheumatic Diseases. *Adv Clin Exp Med.* 2016 May-Jun;25(3):479-84.
 9. Martin F, Lauwerys B, Lefèbvre C, Devogelaer J-P, Houssiau FA. Side-effects of intravenous cyclophosphamide pulse therapy. *Lupus.* 1997;6(3):254-257.
 10. Danaher P, Hasle N, Nguyen ED, et al. Single-cell spatial transcriptomic profiling of childhood-onset lupus nephritis reveals complex interactions between kidney stroma and infiltrating immune cells. *Sci Transl Med.* 2024 Nov 27;16(775):eadl1666. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10680641/>
 11. Wu C, et al. Single-cell transcriptomics reveal potent extrafollicular B cell responses and GZMK+ CD8 T cell overactivation in lupus nephritis kidneys. *Ann Rheum Dis.* 2024/2025. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/early/2024/10/17/ard-2024-225876>
 12. Saxena A, et al. Safety and Efficacy of Long-Term Voclosporin Treatment (AURORA 2): extension study results. *Arthritis Rheumatol.* 2024. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37466424/>

13. Clarke J. Voclosporin improves outcomes in lupus nephritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 Jul;17(7):378. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34040229/>
14. Tice JA, et al. The effectiveness and value of belimumab and voclosporin for lupus nephritis: health technology assessment. *J Manag Care Spec Pharm*. 2021;27(10):1495–1508. Disponible en: <https://www.jmcp.org/doi/10.18553/jmcp.2021.27.10.1495>
15. Guo Q, et al. Investigating the value of urinary biomarkers in relation to renal pathology and treatment response in lupus nephritis. *Front Pharmacol*. 2024. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2024.1421657/full>
16. Vrabie A, et al. Biomarkers in Lupus Nephritis: An Evidence-Based Review. *Life (MDPI)*. 2025;15(10):1497. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2075-1729/15/10/1497>
17. Park DJ, et al. Exploring multiple molecular biomarkers and urine panels predictive of renal pathology and treatment response in lupus nephritis. *Sci Rep*. 2024. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-024-83057-4>
18. Thakare SB, et al. Novel Therapeutics for Management of Lupus Nephritis. *Kidney Medicine Journal*. 2023. Disponible en: <https://www.kidneymedicinejournal.org/article/S2590-0595%2823%2900106-1/fulltext>
19. Liu L, et al. The utility of urinary biomarker panel in predicting renal pathology and treatment response in Chinese lupus nephritis patients. *PLoS One*. 2020 (validación 2024). Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240942>

20. Kezar Life Sciences. Kezar discontinues mid-stage trial lupus treatment (Reuters report, 2024). Disponible en: <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/kezar-discontinues-mid-stage-trial-lupus-treatment-2024-10-17/>

ANEXOS

Anexo 1. Instrumento de Recolección de Datos

SECCIÓN 1.

Edad:

10-20 años 21-30 años 31 a 40 años 41 a 60 años ≥ 61 años

Sexo:

Femenino Masculino

Estado civil:

Soltero(a) Casado(a)/Unión libre Divorciado(a) Viudo(a)

Nivel educativo (si consta en expediente):

Primaria Secundaria Universidad incompleta Universidad completa

Ocupación (si consta en expediente):

Hogar Empleado(a) Comerciante Otro

SECCIÓN 2.

Uso concomitante de glucocorticoides (prednisona equivalente) al inicio de ciclofosfamida:

< 7.5 mg/día 7.5–30 mg/día 31–100 mg/día > 100 mg/día Pulsos de metilprednisolona 1 gramo

Uso concomitante de glucocorticoides (prednisona equivalente) a 3 meses de ciclofosfamida:

< 7.5 mg/día 7.5–30 mg/día 31–100 mg/día > 100 mg/día Pulsos de metilprednisolona 1 gramo

Uso concomitante de glucocorticoides (prednisona equivalente) a 6 meses de ciclofosfamida:

< 7.5 mg/día 7.5–30 mg/día 31–100 mg/día > 100 mg/día Pulsos de metilprednisolona 1 gramo

SECCIÓN 4.

Depuración de creatinina en orina de 24 horas basal:

0 a 15 ml/kg/min 16 a 29 ml/kg/min 30 a 44 ml/kg/min 45 a 59 ml/kg/min 60 a 89 ml/kg/min ≥90 ml/kg/min

Cuantificación de proteínas en orina de 24 horas basal:

<150mg en 24 horas 151 a 500 mg en 24 horas 501 a 3500 mg en 24 horas ≥3501mg en 24 horas

Depuración de creatinina en orina de 24 horas dentro del 10% del valor basal a los 3 meses:

Dentro del 10% del valor basal Por debajo del 10% del valor basal Arriba del 10% del valor basal

Depuración de creatinina en orina de 24 horas dentro del 10% del valor basal a los 6 meses:

Dentro del 10% del valor basal Por debajo del 10% del valor basal Arriba del 10% del valor basal

Reducción \geq 25% en cuantificación de proteínas en orina a los 3 meses:

Si No

Reducción \geq 50% en cuantificación de proteínas en orina a los 6 meses:

Si No

SECCIÓN 5.

Infecciones registradas:

Ninguna Leve Moderada Grave (incluye deceso)

Alteración de pruebas hepáticas (transaminasas):

No Sí

Reacciones de hipersensibilidad / anafilaxia:

No Sí

Anexo 2. Cronograma

Fases	Productos de fase	Meses			
		Julio	Agosto	Septiembre	Octubre
Fase 1	Perfil de investigación	X			
	Revisión bibliográfica		X		
	Protocolo			X	
	Revisión por comité de ética				X
Fase 2	Recolección de datos, análisis y discusión				X
Fase 3	Informe final				X
	Defensa de tesis				X