



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL
ESTADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

**TERAPIA MULTITARGET EN PACIENTES CON NEFRITIS LÚPICA DEL HOSPITAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE, ISSSTE**

TESIS QUE PRESENTA:

DRA. GISELA ELIZABETH CASILLAS RAMOS

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA SUBESPECIALIDAD EN

REUMATOLOGÍA

ASESOR:

DRA. LILIA ANDRADE ORTEGA

México D. F.

AGOSTO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS.

A Dios y a mi madre por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, en toda mi educación, tanto académica, como de la vida, por su incondicional apoyo perfectamente mantenido a través del tiempo y su amor.

A mi padrino Dr. Mario Villaseñor por el apoyo en toda mi carrera.

A todos las personas que han formado parte de mi formación academica y son inspiración, principalmente mis maestros de Aután Jalisco

A mi asesora, por su gran apoyo, amistad y motivación para la culminación de mis estudios profesionales y para la elaboración de esta tesis.

A mis amigos, que nos apoyamos mutuamente en nuestra formación profesional y que marcaron cada etapa de nuestro camino profesional.

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	3
MARCO TEORICO	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
JUSTIFICACION	22
HIPOTESIS	23
OBJTIVO GENERAL	23
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	23
MATERIAL Y METODOS	24
DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO	24
POBLACION DE ESTUDIO	24
UNIVERSO DE TRABAJO	24
TIEMPO DE EJECUCION	24
MUESTRA.....	25
DEFINICION DE VARIABLES	26
ASPECTOS ETICOS	32
CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD	32
RESULTADOS.....	34
ANALISIS Y DISCUSION	49

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	50
ANEXOS.....	52
BIBLIOGRAFIA	57

I.RESUMEN.

Introducción: NL sigue siendo una fuente importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes con LES. La mayoría de los pacientes desarrollan NL durante la edad mas productiva de la vida, afectando negativamente a su calidad de vida en la familia y en su integración con la sociedad. Una mejor comprensión de la patogénesis de la enfermedad aún no ha dado lugar a importantes avances terapéuticos. Sin embargo, la disponibilidad de una variedad de nuevos fármacos para modificar el sistema inmunológico, se prevé superar este lento progreso en el avance del tratamiento de NL.

Aunque la supervivencia ha mejorado dramáticamente en pacientes con NL proliferativa focal y difusa, su tratamiento estándar establecido por el National Institutes of Health (NIH) se ha asociado con diversos efectos adversos, principalmente el desarrollo de neoplasias, infecciones y falla gonadal prematura. Sin embargo, las nuevas terapias son alentadoras ya que poseen una eficacia similar o mayor y menos toxicidad.

Objetivo: Evaluar la respuesta en nefritis lúpica con terapia multitarget.

Método: Se describirán las variables cuantitativas utilizando medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a las distribuciones de los datos. Las variables cualitativas se describirán mediante frecuencias o porcentajes. Para establecer normalidad en la distribución de las variables cuantitativas se utilizara la prueba de Shapiro-Wilk.

Para las asociaciones entre las variables cuantitativas se utilizará prueba de T-Student pareada o suma de rangos de Wilcoxon y para las variables cualitativas prueba de McNemar. Para evaluar las diferencias entre tres o más grupos se utilizara ANOVA o T de Student pareada según lo requerido se utilizara una $p < 0.05$ para establecer significancia

estadística. Para el análisis de los datos utilizamos el paquete estadístico SPSS versión 21.

RESULTADOS

Se encontró un total de 20 pacientes con diagnóstico de LES / Nefritis lúpica quienes recibieron terapia Multitarget en un contexto para iniciar inducción a la remisión de actividad renal como terapia inicial, reacaída o falla a tratamiento a NIH, en el servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades CMN 20 de Noviembre ISSSTE durante el periodo de estudio. Tabla 1. De los cuales 19 (95%) eran femeninos y solo 1 (5%) masculino. Los pacientes incluidos presentaban edades entre las los 14 y 56 años y una edad de diagnóstico de LES entre un mínimo de 9 años de edad y 36 años de edad con media de 21 años, tiempo de LES media de 10 años de evolución, y edad de diagnóstico de nefritis lúpica desde 9 años hasta 44 años con media de 23 años; tiempo de nefritis lúpica de 1 a 24 años con media de 9 años de evolución.

RESPUESTA CON TERAPIA MULTITARGET

La respuesta obtenida con terapia multitarget en nuestros pacientes a los 6 meses se logró un total de respuesta a la remisión del 25 % (5) de los pacientes, 50% 10 pacientes con remisión parcial, y sin respuesta en el 25% (5) de los pacientes.

La respuesta obtenida con terapia multitarget en nuestros pacientes al año se logró un total de respuesta a la remisión en el 50 % (10) de los pacientes, 40% 8 pacientes con remisión parcial, y sin respuesta en el 10% 2 pacientes.

A los 2 años se logró un total de respuesta a la remisión en el 75 % (15) de los pacientes, 15% 3 pacientes con remisión parcial, y sin respuesta en el 10% 2 pacientes.

EVENTOS ADVERSOS CON TERAPIA MULTITARGET

Durante la evolución de terapia multitarget el 75% 15 pacientes presentaron eventos adversos , de los cuales 13 pacientes 65% fue por evento adverso infeccioso no serio y 3 pacientes 15% presentaron eventos adversos serios.

DISCUSIÓN

Este fue un estudio retrospectivo donde se analizó la respuesta de terapia multitarget en una cohorte importante de 20 pacientes del servicio de reumatología con diagnóstico de LES y nefritis lúpica, con seguimiento de 2 años de duración. Aunque los esquemas de terapia multitarget fueron muy variados y la asociación individual de cada terapia a la respuesta no se pudo realizar análisis inferencial, pero pudimos observar que el 80% de los pacientes lograron remisión, por lo tanto esta respuesta positiva es a considerar la TM como esquema de inducción a la remisión en NL. En nuestro estudio el seguimiento de dos años no se reporto ninguna perdida por defuncion solo se reporto eventos serios por infecciones que requirieron hospitalización en tres pacientes.

En nuestro estudio encontramos diferentes esquemas de tratamiento como terapia multitarget, la mas utilizada fue la combinación de ciclofosfamida/rituximab con 9 pacientes, seguido de 7 pacientes con una terapia de Ácido micofenólico mas Rituximab, 2 pacientes con ciclofosfamida y Ácido micofenólico, 1 paciente con ciclofosfamida, azatioprina y rituximab y 1 paciente con ácido micofenólico y ciclosporina.

CONCLUSIONES

Vale la pena considerar la utilización de terapia multitarget en aquellos pacientes en los que la terapia convencional sugerida en las guías para nefritis lúpica no ha funcionado o ha presentado recaída . Nefritis lúpica con cuadro inicial de proteinuria menor a un gramo en este estudio fue un predictor de buen pronóstico para respuesta a terapia multitarget en inducción a la remisión en NL. La terapia multitarget en nefritis lúpica en dos años de seguimiento es un tratamiento efectivo para inducción a la remisión con una p significativa en nuestra población estudiada. Se deberán hacer más estudios para comprobar respuesta y seguridad de tratamiento combinado. No se puede hacer una indicación en este estudio de terapia multitarget en nefritis lúpica como terapia de inicio, pero la información obtenida se considera valiosa para considerar ensayos clínicos con terapia combinada comparándolos con esquemas convencionales para su indicación en pacientes que presentan factores de riesgo de mal pronóstico identificados de mala respuesta a tratamientos convencionales.

INTRODUCCIÓN

Lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica que puede afectar a cualquier órgano, hasta el 50% a nivel renal. LES es más frecuente en mujeres que en los hombres en todos los grupos de edad y poblaciones; la relación de mujeres a hombres es mayor en edad reproductiva, que oscila entre 8:1 y es más bajo en niños prepúberes alrededor de 4:3.

Nefritis lúpica (NL) es un factor de riesgo importante de morbilidad y mortalidad en LES y el 10-30% de los pacientes con NL va a desarrollar enfermedad renal crónica terminal (ERCT). El riesgo de enfermedad renal terminal es mayor en ciertos subgrupos de NL; como en clase IV de NL el riesgo puede ser tan alta como 44%. Los pacientes con NL también tienen una mayor tasa de mortalidad estandarizada 6.8 veces más frente a 2.4 que los pacientes con LES sin NL. Es importante destacar que la supervivencia a 10 años mejora de 46% a 95% si se logra remisión de la enfermedad.

Las manifestaciones clínicas de NL son a menudo sutiles; por lo tanto, todos los pacientes con LES deben ser evaluados en la búsqueda de afección renal para un diagnóstico temprano y al menos anualmente, incluso si no tienen síntomas de la enfermedad renal. Se sugiere hacer biopsia renal si la proteinuria ≥ 500 miligramos día (mg / d), con o sin otras anormalidades clínicas, o cualquier nivel de proteinuria o hematuria con insuficiencia renal que no se pueden atribuir a otra causa.

Después de completar 6 meses de terapia inmunosupresora, hasta el 20%-50% tienen una respuesta completa renal y hasta un 30% de los pacientes con NL todavía progresa a enfermedad renal terminal. En NL las recaídas que pueden ocurrir hasta un 25% de los pacientes, que también es un importante factor de riesgo de enfermedad renal crónica y progresión a enfermedad renal crónica terminal (ERCT).

Todos los regímenes de tratamiento ampliamente aceptados actuales para NL incorporan altas dosis de corticosteroides para el control rápido de la inflamación o bien ácido micofenólico (MMF) o ciclofosfamida (CF) para controlar la inflamación y autoinmunidad.

Los inhibidores de la calcineurina (IC), ciclosporina A y tacrolimus han sido probados extensivamente en NL, especialmente en Asia, con resultados muy alentadores. IC atenúan la inflamación mediante la prevención de la liberación de citoquinas inflamatorias a partir de los leucocitos y también bloquean la activación de células T, y por lo tanto podría tener un efecto para mantener la remisión de la enfermedad renal. IC se han utilizado como parte de un enfoque de terapia múltiple para el tratamiento de NL, añadido a un régimen de MMF y corticosteroides, y han demostrado ser superior a ciclofosfamida en la inducción a la remisión a los 6 meses de tratamiento. Y por lo tanto un enfoque de tratamiento de múltiples objetivos es atractivo para lupus considerando que la patogenia del Lupus eritematoso sistémico (LES) implica varias vías inmunológicas.

I. MARCO TEÓRICO

Lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad de tejido conectivo, multisistémica, crónica, residivante, inflamatoria, caracterizada por un complejo patogénico de anomalías inmunológicas, en la que parecen participar múltiples mecanismos de desregulación. Clínicamente caracterizado por afectación de tegumentos, mucosas, articulaciones, riñones y serosas. 1

La incidencia y prevalencia del LES varía entre 1-5 casos/100.000 y 20-150 casos/100.000 habitantes, respectivamente, siendo más frecuente en mujeres en edad fértil 15-45 años. LES ocurre 10 veces con más frecuencia en las mujeres que en los hombres. Con peor pronóstico en el género masculino. Esta mayor afectación en mujeres es menos evidente en niños y en adultos de mayor edad. La frecuencia del LES es de 2 a

8 veces mayor en población afro-americana y en sudamericanos. 2,3

La nefropatía lúpica es una manifestación frecuente y grave de LES. Usualmente se desarrolla durante los primeros cinco años después del diagnóstico y su prevalencia es de 60% en adultos y 80% en niños con LES.

Aproximadamente el 50% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico desarrollará nefritis lúpica (NL), lo que aumenta los riesgos de insuficiencia renal, enfermedades cardiovasculares y muerte.^{3,4}

El término nefritis lúpica abarca varios patrones de la enfermedad renal, incluyendo afección glomerular, tubulointersticial y patología vascular. Específicamente, el término NL debe reservarse para la lesión renal mediada por complejos inmunes y sus secuelas. Otros patrones de la enfermedad renal, aparte de NL, tales como podositopatía y microangiopatía trombótica también pueden estar presentes en pacientes con LES. La supervivencia de pacientes y la preservación de la función renal han mejorado notoriamente en las últimas décadas. El tratamiento se basa en corticosteroides y otros inmunosupresores. La enfermedad renal es una de las principales causas de muerte en LES y cuando se llega a falla renal crónica y se inicia hemodiálisis hay mejoría en las manifestaciones extrarrenales en muchos de los pacientes. El trasplante renal es una buena opción en los casos de daño terminal ; la recurrencia de la enfermedad en el injerto no es muy frecuente y la supervivencia del trasplante es similar a la de otros pacientes; la inmunosupresión que reciben los trasplantados es al menos en parte, la responsable de la mejoría clínica en LES. 5

La biopsia renal es indispensable ya que en la mayoría de los casos, las pruebas clínicas, serológicas o de laboratorio no pueden predecir con precisión los resultados de la biopsia renal. Por lo tanto las indicaciones para la primera biopsia renal en LES son cualquier

signo de participación renal en particular hallazgos urinarios tales como, proteinuria 0,5 gramos en 24 horas (g / 24 h) especialmente con hematuria glomerular y / o cilindros celulares, debe de ser una indicación para la biopsia renal. La realización de una segunda o de sucesivas biopsias sólo estaría indicada si los hallazgos van a determinar un cambio en el tratamiento o en el pronóstico.

Los datos clínicos, como hipertensión, niveles bajos de complemento y linfopenia, además de monitorización con exámenes sencillos como sedimento urinario en la búsqueda de un sedimento activo pueden proporcionar una indicación más clara de la probabilidad de deterioro progresivo de la función renal. Sedimento activo es definido como mayor de 5 leucos/campo, mayor de 5 eritrocitos/campo y/o cilindros celulares en ausencia de infección, en por lo menos dos determinaciones. 6

Siempre que sea posible y no exista una contraindicación formal, deberá realizarse biopsia a los pacientes con datos sugestivos de nefritis lúpica para clasificar el tipo de glomerulonefritis y evaluar datos de actividad, cronicidad, cambios vasculares y tubulares.7,8

Las indicaciones para repetir la biopsia renal son el aumento o reaparición de proteinuria, síndrome nefrótico o sedimento activo, especialmente si la primera biopsia es una clase no proliferativa, aumento de creatinina sérica o evolución inexplicada hacia la insuficiencia renal refractariedad para tratamientos inmunosupresores, incertidumbre respecto al grado de actividad/cronicidad de lesiones renales, para decidir tratamiento. Además de sospecha de nefropatía no relacionada con lupus. 9

Para una adecuada valoración de las biopsias en nefritis lúpica se sugiere un mínimo de 10 glomérulos en ella, además, se requiere inmunofluorescencia (IF) para IgA, IgG, IgM, C3 y C1q. Con una biopsia adecuadamente procesada para microscopía de luz

convencional, con buenas tinciones (hematoxilina eosina, plata metenamina, técnica de Schiff y tricrómico) y una buena IF se puede hacer una adecuada y completa clasificación de la nefritis lúpica, sin necesidad de la microscopía electrónica (ME). En casos sin IF, la ME es crucial.

La prevalencia de la afectación renal y cada tipo de NL se registró en la cohorte de EuroLupus, donde la afectación renal se observó en 393 pacientes (39%) y la biopsia renal se realizó en 270 de estos. El tipo más común de la nefropatía era de clase IV en 108 (40%), seguido de la clase V en 38 (14%), clase III en 62 (23%), clase II en 35 (13%) y clase I en 13 pacientes (5%). 9,10

La nefritis lúpica se debe clasificar según las clases histológicas definidas en 2003 por la International Society of Nephrology (ISN) y la Renal Pathology Society (RPS).

Clasificación de la nefritis lúpica según *ISN/RPS* (2003)

Clase I. Nefritis lúpica mesangial mínima: glomérulos normales con microscopia óptica, pero mínimos depósitos mesangiales en inmunofluorescencia

Clase II. Nefritis lúpica proliferativa mesangial: hiper celularidad y expansión mesangial leve, en la microscopia óptica, con depósitos mesangiales en la inmunofluorescencia; puede haber depósitos subepiteliales o subendoteliales en inmunofluorescencia o en microscopia electrónica

Clase III. Nefritis lúpica focal: lesiones en <50% de los glomérulos con lesiones de tipo endocapilar o extracapilar, con depósitos subendoteliales, con o sin afectación del mesangio. Pueden existir lesiones activas (A) o crónicas (C), por lo que se subdividen en:

- Clase III (A): lesiones activas (nefritis lúpica proliferativa focal).

- Clase III (A/C): lesiones activas y crónicas (nefritis lúpica proliferativa focal y esclerosante).

- Clase III (C): lesiones crónicas inactivas con cicatrices (nefritis lúpica esclerosante focal).

Clase IV. Nefritis lúpica difusa: lesiones en $>_{50\%}$ de los glomérulos, con depósitos difusos subendoteliales, con o sin alteraciones mesangiales. Pueden tener lesiones A o C. Además, las lesiones pueden ser segmentarias (S: cuando $>50\%$ de los glomérulos afectados tienen menos de la mitad del ovillo con lesiones) o globales (G: cuando $>50\%$ de los glomérulos afectados tienen más de la mitad del ovillo con lesiones) En esta clase se incluyen los depósitos «en asas de alambre». Se subdivide en:

- Clase IV-S (A): lesiones segmentarias activas (nefritis lúpica proliferativa segmentaria difusa)

- Clase IV-G (A): lesiones globales activas (nefritis lúpica proliferativa global difusa)

- Clase IV-S (A/C): lesiones segmentarias activas y crónicas (nefritis lúpica esclerosante y proliferativa segmentaria difusa)

- Clase IV-G (A/C): lesiones globales activas y crónicas (nefritis lúpica esclerosante y proliferativa global difusa)

- Clase IV-S (C): lesiones segmentarias crónicas (nefritis lúpica esclerosante segmentaria difusa)

- Clase IV-G (C): lesiones globales crónicas (nefritis lúpica esclerosante global difusa)

- Clase V. Nefritis lúpica membranosa: engrosamiento de la membrana basal glomerular

con depósitos inmunes de forma global o segmentaria en la vertiente subepitelial de la membrana basal; se puede asociar con expansión mesangial. Puede aparecer en combinación con las clases III o IV. También puede tener un avanzado grado de esclerosis. Muy similar a las formas idiopáticas en las fases iniciales.

- Clase VI. Nefritis lúpica esclerosada: con afectación de más del 90% de los glomérulos, sin actividad residual. 11,12

LESIONES ACTIVAS O CRÓNICAS.

Lesiones activas

- Glomerulares

Hiper celularidad endocapilar con o sin infiltración leucocitaria y disminución de luces capilares. Cariorrexis y necrosis fibrinoide. Semilunas celulares. Trombos hialinos (agregados intraluminales inmunes) y «asas de alambre» (depósitos subendoteliales en microscopia óptica) . Infiltración leucocitaria glomerular o rotura de la membrana basal glomerular

- Túbulo-intersticiales

Infiltración células mononucleares

Lesiones crónicas

- Glomerulares

Esclerosis glomerular (segmentaria o global). Semilunas celulares

- Túbulo-intersticiales

Fibrosis intersticial. Atrofia tubular. 11,12

PATOGÉNESIS DE NL

Brevemente el daño renal se produce tras el depósito de complejos inmunes, formados localmente (*“in situ”*) o depositados desde la circulación sanguínea. Estos inmunocomplejos contienen varios antígenos, como DNA, histonas y restos de núcleos celulares, así como componentes de la membrana basal glomerular. Inicialmente se localizan en el espacio subendotelial y mesangial y posteriormente en el área subepitelial de la membrana basal glomerular. Estos inmunocomplejos pueden inducir daño tisular, mediado por la vía del receptor Fc, a través de la activación del complemento y de diversas células inflamatorias. Los linfocitos T, así como los neutrófilos, células plasmáticas, macrófagos y linfocitos B, producen una serie de mediadores que incluyen interleucinas, enzimas proteolíticas y factores procoagulantes así como activación del complemento que van a contribuir a la hiper celularidad glomerular, las modificaciones endoteliales, la síntesis de matriz extracelular y, finalmente, la aparición de proteinuria y hematuria y disminución de la filtración glomerular.¹³

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En relación con los diferentes patrones de presentación, la NL silenciosa se refiere a aquellos pacientes sin evidencia clínica de enfermedad renal donde una biopsia renal por lo general tiene como resultado la presencia de glomerulonefritis proliferativa mesangial, focal o difusa. Este tipo de presentación a menudo permanece clínicamente silente y se asocia con un resultado renal benigno como se demostró en un estudio retrospectivo por González-Crespo et al.

Otro tipo de presentación clínica en pacientes con NL consiste en proteinuria persistente (más de 0,5 gramos por día o mayor de 3+ en examen general de orina si no se realiza la

cuantificación) o la presencia de cilindros celulares (que puede ser de eritrocitos, granular, tubular, o mixto) tal como se define por el Colegio Americano de Reumatología (ACR). Esto va desde 22% a 75% de los pacientes con LES. Esta manifestación suele ser más común en el comienzo de la enfermedad, pero también tiende a ocurrir con el tiempo como se demuestra claramente en la Cohorte de Lupus en Hopkins donde la NL sigue presente durante 5, 10 e incluso 15 años después del diagnóstico. En esta cohorte, el 36% tenía proteinuria durante el primer año después del diagnóstico, el 24,2% a través de uno a cinco años después del diagnóstico, y otro 20,3% después de más de cinco años del diagnóstico. 14,15

DATOS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS.

Clase I. Nefritis lúpica mesangial mínima: Creatinina sérica normal y analítica urinaria sin alteraciones. Hallazgo casual.

Clase II. Nefritis lúpica proliferativa mesangial: Creatinina sérica normal, con microhematuria o proteinuria no nefrótica. Si aparece síndrome nefrótico, descartar podocitopatía.

Clase III. Nefritis lúpica focal: Proteinuria y hematuria

En ocasiones: síndrome nefrótico, hipertensión y aumento de creatinina sérica. La progresión hacia la insuficiencia renal depende del porcentaje de glomérulos afectados.

Puede evolucionar hacia clase IV.

Clase IV. Nefritis lúpica difusa: Es la forma más frecuentemente biopsiada. Hematuria, proteinuria, síndrome nefrótico, insuficiencia renal, hipertensión arterial. Se asocia con título elevado de anti-ADNn e hipocomplementemia Puede evolucionar hacia insuficiencia renal.

Clase V. Nefritis lúpica membranosa: Proteinuria o síndrome nefrótico con función renal

normal con hipertensión y microhematuria. En general, escasa actividad inmunológica.

Clase VI. Nefritis lúpica con esclerosis: Deterioro progresivo de función renal, asociado con proteinuria y sedimento normal. 11,12

PRONÓSTICO

El pronóstico de los NL es altamente impredecible. Una serie de factores demográficos, socioeconómicos, genéticos, clínicos, histológicos y serológicos puede influir en el resultado de la NL.¹⁶

Ser de origen mestizo o africano son uno de los factores de riesgo independientes identificados más consistente para la afectación renal y el desarrollo más rápido de nefritis en diferentes cohortes multiétnicas de los EE.UU, Latinoamérica, Reino Unido y Francia. Además, estos grupos étnicos pueden presentar una peor respuesta a la ciclofosfamida intravenosa que los pacientes caucásicos y el origen étnico afroamericano también se ha asociado de forma independiente con NL recurrente.^{17,18}

Factores de mal pronóstico hacia la insuficiencia renal:

- Retraso en el diagnóstico
- Factores demográficos (edad, sexo) o clínicos (presencia de hipertensión, intensidad de proteinuria, disminución de filtrado glomerular).
- Fracaso para alcanzar remisión
- Aparición de recidivas
- Antecedentes étnicos, (raza negra o sudamericanos).
- Clase histológica (III y IV).
- Nivel socioeconómico bajo
- Educación

- Sexo masculino
- Deterioro agudo de la función renal
- Histopatológico con medias lunas celulares y / o necrosis fibrinoide.

Además, se ha observado en estudios epidemiológicos que la hipertensión, niveles elevados de creatinina sérica, síndrome nefrótico en la presentación inicial, hematocrito bajo, hipocomplementemia, los anticuerpos anti-RNP, anti-DNAs y así como no lograr la remisión clínica en el primer año de tratamiento han demostrado tener importancia pronóstica para la ocurrencia de NL.^{19,20,21} El seguimiento y el pronóstico de NL debe controlarse regularmente mediante la determinación de peso corporal, presión arterial, creatinina sérica y TFG, albúmina sérica, proteinuria, sedimento urinario, C3 y C4 en suero, niveles séricos de anticuerpos anti-DNAs y recuento completo de células sanguíneas. Los anticuerpos antifosfolípido y perfil de lípidos deben ser medidos al inicio y de forma intermitente. Los cambios en la creatinina sérica, proteinuria, niveles de hemoglobina y presión arterial son predictores de resultado a largo plazo en NL. Las visitas deben ser programadas cada 2-4 semanas durante los primeros 2-4 meses después del diagnóstico o recaída, y después de acuerdo con la respuesta al tratamiento. Monitoreo de actividad de la enfermedad renal y extrarrenal debe ser de por vida por lo menos cada 3-6 meses.⁶

TRATAMIENTO NEFRITIS LÚPICA

El tratamiento de la NL ha cambiado de forma considerable desde los esquemas propuestos en los años 70 y 80 que se basaban en la administración de ciclofosfamida (CF) y esteroides. Aunque estos tratamientos disminuyeron la progresión hacia la insuficiencia renal, se describen numerosos efectos secundarios (infertilidad, neoplasias e infecciones) que requerían nuevos esquemas terapéuticos. Desde el año 2000 se vienen

realizando ensayos clínicos controlados que han cambiado las pautas de tratamiento para disminuir los efectos secundarios. En el año 2012 se publican cuatro Guías Clínicas elaboradas por: American College of Rheumatology (ACR); Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO); Joint European League Against Rheumatism and European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA); y las Sociedades Españolas de Nefrología y Medicina Interna. Los objetivos del tratamiento son: 1) preservar la función renal a corto y largo plazo (remisión completa o parcial), 2) prevenir recidivas, 3) disminuir efectos secundarios, 4) mejorar la calidad de vida, y 5) alargar la supervivencia de los pacientes y de la función renal.

El “estándar de atención” actual para inducir una respuesta en LN proliferativa es CF intravenoso, ya sea el esquema NIH o el régimen Euro-lupus. Cabe señalar que el régimen de Euro-lupus sigue demostrando la misma eficacia que el régimen NIH, con un mejor perfil de seguridad, después de diez años de seguimiento. En ciertas situaciones (principalmente, los pacientes de raza negra e hispanos o para evitar la insuficiencia ovárica prematura) el micofenolato mofetil (MMF) se considera de primera elección para la terapia de inducción en LN. 24

Tratamiento inmunosupresor

La biopsia renal es imprescindible para programar el tratamiento, que es diferente en cada clase. El inicio del tratamiento inmunosupresor debería estar guiada por una biopsia renal diagnóstica. Los agentes inmunosupresores se recomiendan en nefritis clase IIIA o IIIA/ C (\pm V) y IVA o IVA/C (\pm V), y también en nefritis clase V pura si la proteinuria es superior a 1 g / 24 h a pesar del uso óptimo de bloqueadores del sistema renina-angiotensina aldosterona.

Clase I (mesangial–cambios mínimos). No requiere tratamiento inmunosupresor y sólo se

tratan las manifestaciones extra renales.

Clase II (proliferativa mesangial). Si la proteinuria es $< 1\text{g/día}$ se deben tratar las manifestaciones extra renales y utilizar tratamientos antiproteinúricos. Cuando la proteinuria es $> 1\text{g/día}$ a pesar de utilizar bloqueantes del sistema reninaangiotensina se recomienda usar dosis bajas de prednisona sola o asociada a micofenolato mofetilo (MMF) o azatioprina. En caso de podocitopatía, se debe tratar como un síndrome nefrótico idiopático. En ocasiones hay transformaciones a formas más graves.

Aunque se ha recomendado que los pacientes con nefritis clase I o II no requieren tratamiento inmunosupresor, existe evidencia de que en muchas ocasiones el comportamiento clínico no es tan benigno, en especial en pacientes latinoamericanos. Será el comportamiento clínico de la nefritis I y II el que guíe las decisiones terapéuticas. En caso de sedimento activo persistente, proteinuria $> 1\text{ g/día}$ y/o deterioro de la función renal, debe considerarse el uso de inmunosupresores, según opinión de expertos. Para el tratamiento de la nefritis I o II, valorando toxicidad/beneficio, se podría usar azatioprina (1-2 mg/kg/día), MMF (1-2 g/día) o CF (0.750 a 1 g/m²sc/mes), aunado a glucocorticoides, en dosis medias (0.5 g/kg prednisona) con reducción gradual, por un periodo mínimo de 6 meses. 25,26

Clases III (focal) y IV (difusa). Estas clases tienen peor pronóstico y su tratamiento es similar. El tratamiento se divide en 2 periodos consecutivos: *i)* fase inicial o de inducción, y *ii)* fase de mantenimiento.

Para los pacientes con clase III, IV y V de LN Proliferativa se recomienda un esquema de tratamiento de inducción a la remisión que puede consistir en MMF 3 g/día o CF bolos mensuales de 1 g/m²sc o dosis reducida Euro lupus, en combinación con esteroides en reducción gradual, por un periodo mínimo de 6 meses.

Los glucocorticoides deben usarse en pulsos 1 gramo (g) metilprednisolona por 3 días o por vía oral 0.5-1 g/kg prednisona como tratamiento inicial concomitante, con reducción gradual. 6, 27,28

En el esquema diseñado por el *NIH* se usan esteroides y CF bolos mensuales de 1 g/m²sc, seguido de CF trimestral o azatioprina hasta completar 2 años. Por otro lado, el esquema desarrollado por el grupo Euro-Lupus se basa en la administración de CF a menos dosis (500 mg i.v. cada 2 semanas durante 3 meses, en total 6 dosis), seguido de azatioprina (2 mg/Kg/día) durante la fase de mantenimiento. Este esquema ha demostrado ser eficaz en pacientes europeos de raza blanca y con función renal preservada. 6,29,30,31

El tratamiento de mantenimiento tras la fase inicial o de inducción se basa en el uso de prednisona oral (5-10 mg/día) asociado bien a MF a dosis más bajas que las utilizadas en el periodo inicial (1-1.5 g/día) o azatioprina (1.5-2.5 mg/kg/día). Aunque el fármaco tradicional ha sido la azatioprina, en varios ensayos clínicos ha demostrado superioridad el uso de MMF. En los casos en los que no se tolere MMF ni azatioprina, se recomienda utilizar ciclosporina si la función renal es normal. El micofenolato sódico con recubierta entérica es una alternativa válida al MMF cuando aquel no se tolera por síntomas digestivos. 32

Clase V (membranosa lúpica). En la NL membranosa sin cambios proliferativos (formas puras), se debe tratar con prednisona dosis reducción y un inmunosupresor: considerar el uso de MMF 2-3 g/día o AZA 1-3 mg/kg.

En pacientes con nefritis lúpica membranosa sin componente proliferativo los estudios han encontrado mejor respuesta con MMF o AZA, aunado a esteroides en dosis de

reducción gradual que con otros inmunosupresores, por lo que se consideran estos como medicamentos de elección.^{33,34,35}

Se puede considerar el uso de tacrolimus, ciclosporina A, ciclofosfamida o rituximab en pacientes refractarios a tratamiento.⁶

Clase VI (esclerosis avanzada). Solo deben recibir tratamiento inmunosupresor de acuerdo con las manifestaciones extra renales y preparar al paciente para iniciar diálisis o recibir trasplante renal.⁶

En relación con la terapia de mantenimiento, la terapia con azatioprina (AZA) o MMF es eficaz y seguro como terapia a largo plazo. Esto ha sido confirmado recientemente en un ensayo clínico . La fase de mantenimiento de la Estudio de la Administración Lupus Aspreva (ALMS), mostró la superioridad de MMF sobre AZA. ^{36,37}

Las reacciones adversas a la ciclofosfamida se convierten en más comunes, cuando se prolonga la duración del tratamiento. Sus toxicidades incluyen mielosupresión, infección, insuficiencia ovárica, cistitis hemorrágica, y los tumores malignos, incluyendo el cáncer de vejiga, especialmente con altas dosis acumulativas. Por ejemplo, la insuficiencia ovárica irreversible ocurre en una proporción mucho mayor de mujeres con un régimen de ciclofosfamida IV durante 30 meses (39%) que con una pauta de 6 meses (12%). De hecho, el 100% de las mujeres con más de 30 años presentaban insuficiencia ovárica en un estudio. Algunos datos sugieren que las infecciones serias son más frecuentes en los pacientes que reciben ciclofosfamida y esteroides (49%), comparados con los tratados con esteroides solos (29%), en particular si el nadir del recuento total de leucocitos después de la dosis de ciclofosfamida es inferior a 3.000 células/dl. La administración oral de ciclofosfamida, conlleva un riesgo sustancial de toxicidad vesical (cistitis hemorrágica, cistitis crónica esclerosante y carcinoma vesical). Ese riesgo es mucho menor con la administración IV, sobre todo si la dosis de ciclofosfamida se acompaña de la

administración de mesna, que inactiva el metabolito de la ciclofosfamida oxazafosforina, con efecto irritante sobre la vejiga urinaria. Las infecciones más comunes comprenden herpes zóster y las debidas a estafilococos, bacterias gramnegativas, *Candida* y *Pneumocystis carinii*. Estas infecciones se deben buscar con cuidado si aparecen síntomas sugestivos, puesto que muchas veces resultan fatales. Entre los demás efectos tóxicos se incluyen supresión de la médula ósea (en especial, leucopenia) y aumento de la incidencia de neoplasias malignas. La caída de cabello es común, así como los efectos secundarios gastrointestinales, que pueden incluir náuseas, diarrea y dispepsia.

Los efectos secundarios adversos de MMF son similares a los de la azatioprina, con una incidencia más alta de náuseas y diarrea, y la posibilidad rara de ulceración gastrointestinal y perforación. Las infecciones (entre ellas, el herpes zóster), la leucopenia, el linfoma y el carcinoma distinto del melanoma, son más comunes que con placebo. 36,38

Formas resistentes y recidivantes

Para considerar que los tratamientos empleados no han logrado ningún tipo de respuesta (parcial o completa) se debe esperar al menos 6-12 meses. En los pacientes con NL resistentes a MMF y esteroides se recomienda cambiar a CF iv y esteroides, según el esquema indicado anteriormente. A la inversa, cuando hay resistencia a CF i.v. y esteroides, se recomienda cambiar al esquema basado en MMF y esteroides. En caso de fracaso con ambos esquemas, se sugiere usar rituximab. La recidiva de NL que aparece tras alcanzar remisión se debe tratar con el esquema inicialmente empleado. Si la recidiva aparece en pacientes que habían recibido esteroides y CF como inducción y reciben azatioprina como mantenimiento, se recomienda suspender esta última e iniciar MF. Si la recidiva aparece bajo tratamiento con MF, se sugiere utilizar CF i.v. o rituximab.36,37,38

TERAPIA MULTITARGET

En la nefritis lúpica refractaria que son aquellos casos con ninguna o respuesta parcial a las terapias de primera línea. Se tiene la opción de terapias alternativas que incluyen la terapia de objetivos múltiples (multitarget) y el uso de biológicos.

La terapia multitarget con los inhibidores de la calcineurina (IC) se utiliza ampliamente en el trasplante de riñón, tienen un mecanismo dual en el tratamiento de la glomerulonefritis; por un lado una función inmunológica, lo que limita la producción de citoquinas (especialmente IL-2), que promueven la activación de células T y, por lo tanto, la proliferación de linfocitos se disminuye y por otra parte, estabiliza el citoesqueleto de actina de los podocitos, lo que reduce la proteinuria.

En los últimos años, se han empleado junto con prednisona (PDN) y otros agentes inmunosupresores (principalmente, MMF), que se conoce como triple, combinado o terapia multidiana (MT).³⁸

Basado en el concepto de la terapia combinada que se utiliza en el trasplante de órganos, Bao et al., se informó por primera vez en el año 2008 tratamiento de NL combinada con GMN proliferativa difusa y membranosa (clase III o IV + V).

Entre las opciones de tratamiento multitarget, MMF tiene un perfil de seguridad mejor que la ciclofosfamida y por tanto, podría parecer una buena estrategia de tratamiento de primera línea para NL. Mizoribina, un inhibidor de la síntesis de purina con un mecanismo de acción similar a la de MMF, se ha utilizado en partes de Japón para la terapia multidiana. Altas dosis de ciclofosfamida intravenosa ($0,75-1 \text{ g / m}^2$) ha demostrado eficacia con tasas de filtración glomerular de 25-80 ml / minuto en NL. ³⁸

En algunos casos se ha demostrado la utilidad de los anticalcineurínicos como tratamiento

de inducción, en ocasiones formando parte de triple terapia, junto con esteroides y MF. La plasmaféresis está indicada en casos de proliferación extracapilar masiva o en presencia de microangiopatía trombótica. Los tratamientos biológicos, especialmente aquellos dirigidos contra las células B (rituximab, entre otros), han abierto una nueva línea de tratamiento. Aunque faltan más estudios controlados, existe cierto acuerdo en utilizar rituximab en casos graves, refractarios o con imposibilidad para utilizar tratamientos convencionales. 38

Bao et al., en un estudio prospectivo utilizó triple terapia con tacrolimus, MMF y PDN. Los pacientes tenían NL que respondieron mal al tratamiento convencional, con NL clase V + LN IV de acuerdo con la clasificación ISN / RPS. Fueron asignados al azar para recibir triple terapia (TM) o CF iv durante seis o nueve meses, de acuerdo a la respuesta; si no se logró una respuesta completa, el tratamiento se prolongó a nueve meses. Todos los pacientes recibieron metilprednisolona iv al comienzo del tratamiento. TM logró mejores respuestas que CF iv, a los 6 y 9 meses [respuesta completa : TM 50% vs CYC iv 5% y respuesta parcial: 40% para ambos a los 6 meses; a los 9 meses con respuesta completa: MT 65% vs CYC iv 15% y respuesta parcial: 30% vs 40%]. Los efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo de CYC iv.39

En un estudio ensayo clínico aleatorizado con 15 pacientes donde el objetivo principal era mostrar la eficacia del tratamiento multidiana con ciclofosfamida y tacrolimus como terapia de inducción en pacientes con NL mixta clase III, IV y con tacrolimus como terapia de mantenimiento; a los 6 meses, 12 de 15 (80,0%) habían alcanzado una remisión completa usando análisis por intención a tratar, significativamente más que los controles históricos (siete de 18 pacientes, 38,9%), por lo que la terapia multidiana con ciclofosfamida y tacrolimus puede ser una opción terapéutica para la nefritis lúpica.40

Lanata et al. mostraron resultados retrospectivos de pacientes de la cohorte lupus de Hopkins que había fracasado a terapia convencional con MMF y recibió tacrolimus en combinación como terapia dual. Tres pacientes con clase III y V, dos ISN de clase IV, uno ISN de clase V y II y uno ISN de clase IV y V. Algunos pacientes recibieron terapia adyuvante y 5 de 7 recibieron prednisona (terapia triple). Las respuestas fueron muy heterogéneas: un paciente cumplía los criterios de respuesta completa, tres con respuesta parcial y los otros con disminución de la proteinuria pero sin llegar a la respuesta parcial. Cuatro pacientes abandonaron tacrolimus por los efectos adversos, pero sin nefrotoxicidad grave. A pesar de las características de un estudio retrospectivo, el tamaño pequeño de la muestra y los efectos adversos que se encuentran, la conclusión final fue que TM es una buena opción en casos refractarios de NL pero los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para determinar posibles efectos secundarios.⁴¹

Cortés Hernández et al. presentó 70 pacientes con NL proliferativa y membranosa tratados con MMF de los cuales 23 no pudieron obtener alguna respuesta y 17 recibieron tacrolimus en combinación con MMF. Todos estos 17 pacientes se mantuvieron con una dosis baja de PDN (terapia triple). Quince con clase IV y los otros dos tenían clase V de NL. Doce pacientes (70%) respondieron a terapia triple (ambos pacientes en clase V), 4 de los cuales recayeron a los 19 ± 6 meses. Tiempo de respuesta completa fue de $10,5 \pm 6,2$ meses. Un paciente presentó tuberculosis. Concluyendo los autores de este estudio que la terapia triple es una opción segura y eficaz en casos de NL refractario.⁴²

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La nefritis lúpica es una complicación grave del lupus eritematoso sistémico y uno de los determinantes principales de la morbimortalidad en esta enfermedad. Aunque la supervivencia de los pacientes con nefritis lúpica ha mejorado considerablemente en los últimos años, la NL refractaria se encuentra en una proporción sustancial de pacientes y,

por lo tanto, el tratamiento de la NL sigue siendo un verdadero desafío en la actualidad. Se estima que entre el 10 y el 30% de los pacientes con NL clase III a V de la OMS progresaran hacia la insuficiencia renal terminal dentro de los 15 años del diagnóstico, independientemente del manejo terapéutico. La Tasa de supervivencia a cinco años en los pacientes con nefritis lúpica aumentó de manera considerable en las últimas décadas gracias a la terapia inmunosupresora. El Tratamiento recomendado para la NL clase III y IV es una combinación de corticoides, ciclofosfamida (CYC) y/o micofenolato de mofetilo (MMF), mientras que la terapia de mantenimiento se compone de una combinación de corticoides en dosis bajas, azatioprina (AZA) y/o MMF. La terapia recomendada para la NL clase V incluye combinaciones de corticoides, CYC, MMF y AZA en distintos esquemas para la etapa de inducción, sumado a los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina A y tacrolimus) en los esquemas de mantenimiento. La tasa de remisión completa para la NL con los regímenes de tratamiento de inducción a la remisión, sigue siendo insuficiente (5,8 a 56,2%). Peor aún, los efectos tóxicos de la ciclofosfamida son una de las principales preocupaciones; infertilidad, urotoxicidad y oncogenicidad son especialmente preocupantes en mujeres o niños con LES. Por lo cual se requiere tratamiento más específico con la finalidad de disminuir efectos tóxicos y mejorar curso de la enfermedad, además de buscar otras opciones de tratamiento que pueda cambiar el pronóstico en los pacientes con factores de riesgo de mal pronóstico y en pacientes con recaídas o nefritis lúpica resistente.

II. JUSTIFICACIÓN

Aproximadamente el 50% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico desarrollará nefritis lúpica, lo que aumenta los riesgos de insuficiencia renal, enfermedades cardiovasculares y la muerte. La patogénesis de la NL es compleja y los enfoques de tratamiento con varios mecanismos diferentes de acción puede ser razonable; parece ser

una estrategia de tratamiento prometedor para NL, que posiblemente puede reducir las toxicidades de cada fármaco.

Por lo tanto, se ha intentado desarrollar nuevos enfoques de tratamiento en el que incluyen de forma simultanea diversos mecanismos de acción.

HIPOTESIS

Al ser un estudio descriptivo no requirió

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características radiológicas, clínicas e histopatológicas de los pacientes con neuroinfección y VIH/SIDA en un hospital de alta especialidad?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Evalúe la respuesta en nefritis lúpica con terapia multitarget.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

-conoció que porcentaje de pacientes con nefritis lúpica en el hospital 20 de Noviembre del servicio de reumatología que recibió terapia multitarget

-Describí cuáles fueron las indicaciones de inicio de terapia multitarget

-Conoció que características clínicas presentaron en el momento de la recaída cuando reciben terapia multitarget.

-Conoció factores pronósticos que influyan en la decisión terapéutica.

-Describí factores epidemiológicos que puedan influir en la respuesta al tratamiento.

-Describí los eventos adversos presentes en terapia multitarget.

-Determiné porcentaje de pacientes con terapia multitarget con respuesta completa

-Determiné porcentaje de pacientes con terapia multitarget respuesta parcial

-Evalué respuesta de nefritis lúpica con terapia triple

-Evalué respuesta de nefritis lúpica con terapia dual

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO

Estudio de cohorte retrospectiva, longitudinal.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Todos los pacientes que ingresaron al Hospital **Centro Médico 20 de Noviembre ISSSTE**. Los datos se obtuvieron de la base de datos de pacientes con antecedente de LES y nefritis lúpica que recibieron terapia combinada durante las gestiones 2000 a 2018. Se revisaron los expedientes clínicos de los mismos registrando datos demográficos, características clínicas y bioquímicas de la nefritis lupica, tratamiento inicial, tratamiento multitarget y efectos adversos farmacológicos.

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes con antecedente de LES y nefritis lúpica que recibieron terapia combinada del servicio de Reumatología en el C.M.N. 20 de Noviembre.

TIEMPO DE EJECUCIÓN

1 año

DEFINICIÓN DEL GRUPO CONTROL

No cuenta con grupo control

DEFINICIÓN DEL GRUPO A INTERVENIR

Pacientes con diagnóstico de LES y nefritis lúpica que recibieron terapia combinada del C.M.N. 20 de noviembre

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes de cualquier género

De edad mayor a 16 años.

Conocidos con diagnóstico de LES

Diagnóstico de nefritis lúpica

Pacientes que hayan recibido terapia combinada (multitarget)

Pacientes tratados en el servicio de Reumatología del hospital 20 de noviembre.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes tratados con terapia combinada por indicacion de otra causa que no sea nefritis lúpica

Pacientes con diagnóstico de Nefritis lúpica clase I o II.

Paciente con lesion renal por otra causa como nefrotoxicidad a farmacos, nefropatia por diabetes mellitus o hipertensiva.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Ausencia física del expediente en el archivo hospitalario.

Expedientes incompletos que no aporten los datos requeridos dentro de las variables.

Ausencia de seguimiento.

TIPO DE MUESTREO PROBABILÍSTICO

No se realizó por tratarse de estudio descriptivo

MUESTREO NO PROBABILÍSTICO

Se realizó muestreo no probabilístico por conveniencia

METODOLOGÍA PARA EL CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Muestra por conveniencia de casos incidentes, todos los pacientes que fueron internados en el servicio de Reumatología de esta Unidad serán el universo de trabajo, los pacientes

con diagnóstico de nefritis lúpica y que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión fueron el tamaño de la muestra, se tomaron en cuenta las gestiones 2000 al 2018.

DESCRIPCION DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	VARIACIÓN
Sexo	Obtenido en la ficha de identificación del expediente	Género al que pertenece el sujeto	Cualitativa nominal Dicotómica	0=Masculino 1=femenino
Edad	Calculada de acuerdo a la fecha de nacimiento	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento	Cuantitativa Discreta	Edad en años
Edad de diagnóstico	Calculada de acuerdo al diagnóstico	Tiempo transcurrido desde nacimiento hasta el diagnóstico	cuantitativa	Años
Tiempo de evolución de nefritis lúpica	Calculada de acuerdo a la fecha de diagnóstico de LES a la fecha de diagnóstico de nefritis lúpica	Tiempo transcurrido a partir del diagnóstico de LES a NEFRITIS LUPICA	cuantitativa	Años
LES	Mediante consulta en expediente	Pacientes que estén diagnosticados en el expediente con dicho padecimiento, que cumpla criterios de clasificación para LES, según criterios de clasificación 2012, Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)	Cualitativa nominal Dicotómica	0= Si 1= No

Nefritis lúpica	Mediante consulta en expediente	Que presente actividad renal paciente con LES como sedimento activo o clasificado con biopsia renal según los criterios de clasificación de la nefritis lúpica <i>ISN/RPS</i> (2003)	Cualitativa nominal Dicotómica	0= Si 1= No	
Afección hematológica	Mediante consulta en expediente	Paciente con LES que presente actividad hematológica como anemia, trombocitopenia o linfopenia	Cualitativa nominal Dicotómica	0= Si 1= No	
Afección cutánea	Mediante consulta en expediente	Paciente con LES que presente actividad cutánea como fotosensibilidad, eritema malar, lesiones crónicas.	Cualitativa nominal Dicotómica	0= Si 1= No	
Afección cardíaca	Mediante consulta en expediente	Paciente con LES que presente datos de daño a órgano cardíaco como serostis	Cualitativa nominal Dicotómica	0= Si 1= No	
Afección pulmonar	Mediante consulta en expediente	Paciente con LES que presente datos de daño a órgano pulmonar como serostis, hemorragia pulmonar.	Cualitativa nominal Dicotómica	0= Si 1= No	
Actividad articular	Mediante consulta en expediente	Paciente con LES que presente artralgias o artritis.	Cualitativa nominal Dicotómica	0= Si 1= No	
Síndrome antifosfolípido	Mediante consulta en expediente	Paciente con LES que cumpla criterios de clasificación de síndrome antifosfolípido secundario	Cualitativa nominal Dicotómica	0= Si 1= No	
Síndrome nefrítico	Mediante consulta en expediente	Nefritis lúpica con características cónicas como hipertensión,	Cualitativa nominal Dicotómica	0= Si 1= No	

		proteinuria menor a 3 gramos en 24 horas			
Síndrome nefrótico	Mediante consulta en expediente	Nefritis lúpica con características cónicas como edema, proteinuria mayor a 3 gramos en 24 horas.	Cualitativa nominal Dicotómica	0= Si 1= No	
Biopsia renal	Mediante consulta en expediente	Paciente que se le realizado biopsia renal y analizado por histopatología y/o inmunofluorescencia.	Cualitativa Ordinal	Clase I Clase II Clase III Clase IV Clase V Clase VI	
Nefritis lúpica rápidamente progresiva	Mediante consulta en expediente	Falla renal aguda y progresiva en un tiempo menor de 6 semanas	Cualitativa nominal Dicotómica	0= Si 1= No	
Terapia multitarget	Mediante consulta en expediente	Terapia combinada con inmunosupresores o tratamiento biológico.	Cualitativa Nominal, politómica	-Ciclofosfamida + rituximab -Micofenolato + rituximab -Ciclofosfamida +micofenolato -Ciclofosfamida + azatioprina + rituximab -Micofenolato + ciclosporina	
Recaída renal	Mediante consulta en expediente	Posterior de tener respuesta parcial o completa renal presentar actividad renal	Cualitativa nominal Dicotómica	0= Si 1= No	
Tasa de filtrado glomerular (TFG)	Mediante consulta en expediente	Calculado por la formula MDRD	Cuantitativa continua	ml/min/1.73 m ²	
Sedimento urinario	Mediante consulta en	Definido como mayor de 5 leucos/campo, mayor	Cualitativa Nominal,	≥ 5 leucos/ Campo	

	expediente	de 5 eritrocitos/campo) y/o cilindros celulares en ausencia de infección, en por lo menos dos determinaciones	politémica	≥5eritrocitos /campo) y/o cilindros celulares	
Albuminuria en 24 horas	Mediante consulta en expediente	Cuantificación de albumina en orina en recolección de orina de 24 horas	Cuantitativa Continua	mg/24 horas	
Complemento C3 y C4	Mediante consulta en expediente	Cuantificación sérica de complemento	Cuantitativa Continua	Mg/dl	
Afección Extrarrenal	Mediante consulta en expediente	Manifestaciones en algún otro órgano o sistema que tenga LES, excepto actividad renal.	Cualitativa Nominal dicotómica	0= Si 1= No	
Remisión parcial	Mediante consulta en expediente	Definiciones según Guías españolas En pacientes con proteinuria basal ≥3,5 g/24 h, descenso de proteinuria <3,5 g/24 h. En pacientes con proteinuria basal <3,5 g/24 h, reducción de la proteinuria en >50% en comparación con la inicial. En ambas situaciones estabilización (±25%) o mejoría de filtrado glomerular respecto a valores iniciales	Cualitativa dicotómica	0= Si 1= No	
Remisión completa	Mediante consulta en	Definiciones según	Cualitativa nominal	0= Si 1= No	

	expediente	Guías españolas Filtrado glomerular ≥ 60 ml/min/1,73 m ² (o descenso a valores iniciales o $\pm 15\%$ del valor basal en aquellos con filtrado glomerular < 60 ml/min/1,73 m ²), proteinuria $\leq 0,5$ g/24 h, sedimento inactivo (≤ 5 hematíes, ≤ 5 leucocitos, 0 cilindros hemáticos) y albúmina sérica > 3 g/d.	Dicotómica		
No respuesta renal	Mediante consulta en expediente	Posterior a 6 meses de tratamiento inducción a la remisión continuar con actividad renal	Cualitativa nominal Dicotómica	0= Si 1= No	
Efectos adversos	Mediante consulta en expediente	Reacción adversa o desfavorable conocido secundario a tratamiento por nefritis lúpica	Cualitativa nominal Politómica	1. Leucopenia 2. Linfopenia 3. Neutropenia 4. Mielosupresión 5. Infección 6. Muerte 7. Hipertensión 8. Hiperglucemia 9. Dislipidemia 10. Gastrointestinales 11. Disnea 12. Reacción anafiláctica 13. Lesión renal 14. Otros	
Tratamiento previo	Mediante consulta en expediente	Tratamiento convencional para nefritis lúpica previo al inicio de	Cualitativa nominal politómica	1=Esteroides 2=Ciclofosfamida 3=Azatioprina	

		terapia multitarget		4=Micofenolato 5=Rituximab
Creatinina sérica	Mediante consulta en expediente	Medición de creatinina en suero	Cuantitativa continua	Mg/dl
Hipertensión arterial sistémica	Mediante consulta en expediente	Presión arterial persistente mayor a 130/90 mmHg	Cualitativa nominal dicotómica	0= Si 1= No
DM	Mediante consulta en expediente	Glucosa en ayuno mayor a 126 mg / dl o hemoglobina glucosilada mayor a 6.5	Cualitativa nominal dicotómica	0= Si 1= No
Dislipidemia	Mediante consulta en expediente	Colesterol total mayor de 200 o triglicéridos mayor a 140	Cualitativa nominal dicotómica	0= Si 1= No
Tabaquismo	Mediante consulta en expediente	Toxicomanía por el uso de consumo de tabaco a razón de por lo menos un cigarro dia referido en el expediente.	Cuantitativa nominal dicotómica	0= Si 1= No

TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS A EMPLEAR.

Previa autorización del comité local de investigación y ética en investigación en salud se realizó un estudio de tipo cohorte retrospectivo, longitudinal, en pacientes con diagnóstico de nefritis lúpica, tratados con terapia multitarget en el servicio de reumatología del CMN hospital 20 de noviembre en México, DF.

Se identificaron a los pacientes con diagnóstico establecido de nefritis lúpica y se seleccionaron a los que cumplieron los criterios de inclusión realizando revisión del expediente clínico y valorando por laboratorio y notas de reumatología la respuesta a la terapia multitarget durante su evolución por 2 años.

Se estratificó a los pacientes por tipo de terapia combinada y a los que obtuvieron respuesta parcial, completa, no respuesta o recaída renal.

Se registraron los datos en una base del programa SPSS 21 y se realizó análisis descriptivos de los resultados obtenidos entre grupos.

ANALISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 2.0 de IBM.

Estadística descriptiva: Para las variables numéricas se calcularon media, mediana y desviación estándar. Para las variables categóricas se calculó frecuencia y porcentaje.

Estadística analítica: Para las variables numéricas se realizó contraste de normalidad con la prueba de Kolmogorov Smirnov y de acuerdo a ello se compararon el grupo de estudio con el grupo control mediante la prueba t de Student (distribución normal) o la prueba de Mann-Whitney (distribución no normal). Para las variables categóricas la comparación entre los 2 grupos se realizó prueba Chi cuadrada. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

I. ASPECTOS ÉTICOS

- II. El estudio fue realizado de acuerdo con los requerimientos legales y regulatorios, así como también de acuerdo con los principios generales establecidos por las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos (Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas, 2002), los lineamientos para la Buena Práctica Clínica (Conferencia Internacional sobre Armonización 1996) y la Declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial 2008)

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Este tipo de estudio no requirió realización de consentimiento informado

CONFLICTO DE INTERESES

No existió conflicto de intereses.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

Dentro del recurso humano, se cuenta con la participación de un médico calificada en la evaluación de pacientes reumatológico con LES y Nefritis Lúpica, la tesista residente de reumatología, quien se encargo de la logística, recolección de datos, análisis de los resultados los cuales fueron asesorados por un tutor de tesis (Reumatóloga), responsable del diseño del estudio, análisis de los resultados y de la elaboración del manuscrito para su envío a publicación.

Dentro de los recursos materiales de infraestructura contamos con expedientes clínicos y equipo de cómputo para la impresión de las hojas de captura de datos, la codificación a las bases de datos y el análisis de los resultados obtenidos. El proyecto no requirio financiamiento para su realización.

Fue factible realizar el presente proyecto, ya que contamos en nuestro Hospital con pacientes de la consulta externa y hospitalización de pacientes con nefritis lúpica.

RECURSOS

RECURSOS HUMANOS

Personal médico, residente de reumatología y tutor de tesis.

RECURSOS MATERIALES

- Papel blanco para captura de datos
- Bolígrafos
- Equipo de cómputo: para elaboración de protocolo y análisis estadístico.
- Programa de software de analítica predictiva IBM-SPSS 2.0.

- Impresora
- Instalaciones de la consulta externa del C.M.N 20 de Noviembre.

Expedientes

RECURSOS FINANCIEROS

No requirió recursos financieros externos ya que estas evaluaciones forman parte de los recursos habituales para evaluación del paciente en consulta externa de este Hospital.

I. RESULTADOS

Se encontró un total de 20 pacientes con diagnóstico de LES / Nefritis lúpica quienes recibieron terapia Multitarget en un contexto para iniciar inducción a la remisión de actividad renal como terapia inicial, recaída o falla a tratamiento a NIH, en el servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades CMN 20 de Noviembre ISSSTE durante el periodo de estudio. Tabla 1. De los cuales 19 (95%) eran femeninos y solo 1 (5%) masculino. Los pacientes incluidos presentaban edades entre las los 14 y 56 años y una edad de diagnóstico de LES entre un mínimo de 9 años de edad y 36 años de edad con media de 21 años, tiempo de LES media de 10 años de evolución, y edad de diagnóstico de nefritis lúpica desde 9 años hasta 44 años con media de 23 años; tiempo de nefritis lúpica de 1 a 24 años con media de 9 años de evolución.

Tabla 1. DESCRIPTIVO DE LOS PACIENTES CON LES/NEFRITIS LÚPICA.

Años	Mínimo	Máximo	Media
EDAD	14	56	32.35
EDAD DE Dx DE LES	9	36	21.45
TIEMPO DE LES	1	24	10.85
EDAD DE Dx DE NL	9	44	23.9
TIEMPO DE NL	1	24	9.05

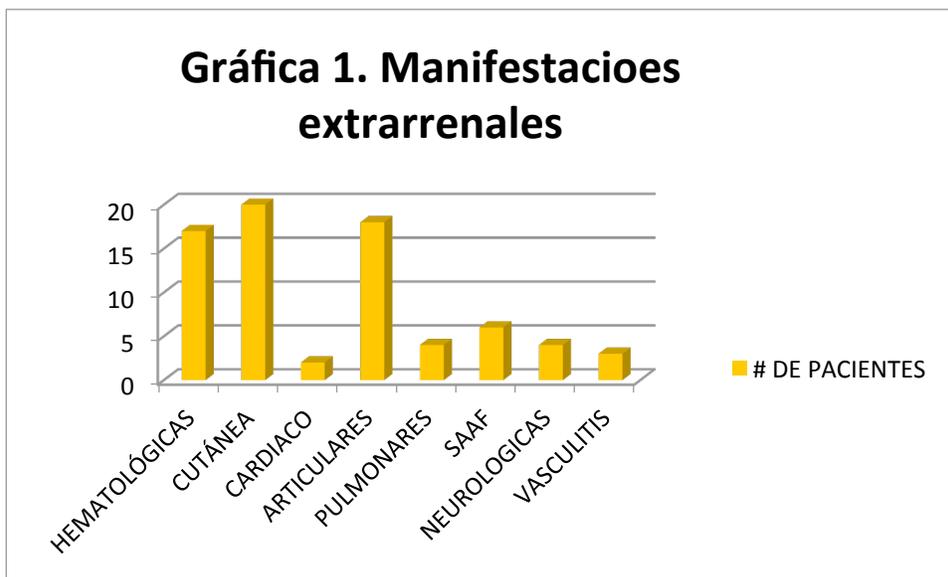
El 85% de los pacientes presentaban anticuerpos anti-DNAc positivos, 10% anti-SM, 15% anti-RO, 40% anticuerpos antifosfolípidos positivos.

El tiempo de nefritis lúpica y el inicio de terapia multitarget en nuestro grupo de pacientes fue una media de tiempo de evolución de 5.3 años, todos habían utilizado al menos 2

inmunosupresores previos, pero el 70% (8) de los pacientes tenían antecedentes de uso de 4 inmunosupresores previos .

En total de las manifestaciones extrarrenales en el transcurso de la evolución de LES los pacientes presentaron un total de 17 pacientes (85%) manifestaciones hematológicas, 20 (100%) presentaron manifestaciones cutáneas, 2 (10%) compromiso cardiaco, 18 (90%) manifestaciones articulares, 4 (20%) manifestaciones pulmonares, 6 (30%) tenían diagnóstico de SAAF, 4 (20%) manifestaciones neurológicas, 3 (15%) vasculitis.

Gráfica1.

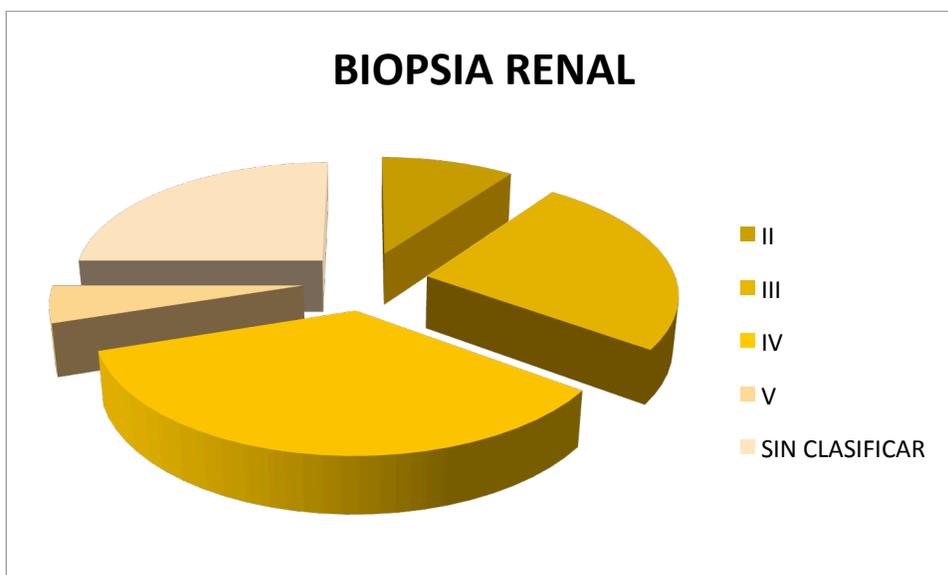


En 15 (75%) pacientes se le realizó biopsia renal de los cuales 7 pacientes tenían diagnóstico histopatológico de Glomerulonefritis clase IV, 5 pacientes con diagnóstico por biopsia de nefritis lúpica clase III , 2 pacientes clase II y 1 paciente con clase V. Y durante la evolución hubo necesidad de biopsiar por segunda vez a 5 pacientes 25%. Tabla 2 y Gráfica 2.

TABLA 2. CLASE HISTOPATOLÓGICA DE NEFRITIS LÚPICA.

CLASE HISTOPATOLÓGICA	# DE PACIENTES	ÍNDICE DE ACTIVIDAD Y CRONICIDAD
II	2	A6-C3
III	5	A5-C3
IV	7	A12-C6
V	1	A5-C3
SIN CLASIFICAR	5	5

GRÁFICA 2. CLASE HISTOPATOLÓGICA NEFRITIS LÚPICA PORCENTAJE



Del grupo de pacientes en nuestra cohorte, un total de 11 pacientes 55% presentaban como comorbilidad dislipidemia, 6 pacientes 30% diagnóstico de algún grado de obesidad por clasificación de la OMS, 3 pacientes 15% diagnóstico de depresión, y 7 pacientes 35% hipotiroidismo.

CARACTERÍSTICAS AL INICIO DE LA TM

Las condiciones de los pacientes en el momento de decidir inicio de terapia multitarget fueron: Un total de 13 pacientes 65% presentaba manifestaciones extrarrenales en el momento de diagnóstico de nefritis lúpica principalmente hematológicas y mucocutáneas. El 25 % 5 pacientes presentaron HAS.

Del total de los pacientes, 11 presentaron actividad renal con síndrome nefrítico, 6 pacientes con síndrome nefrótico y 3 pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresiva. Tabla 3

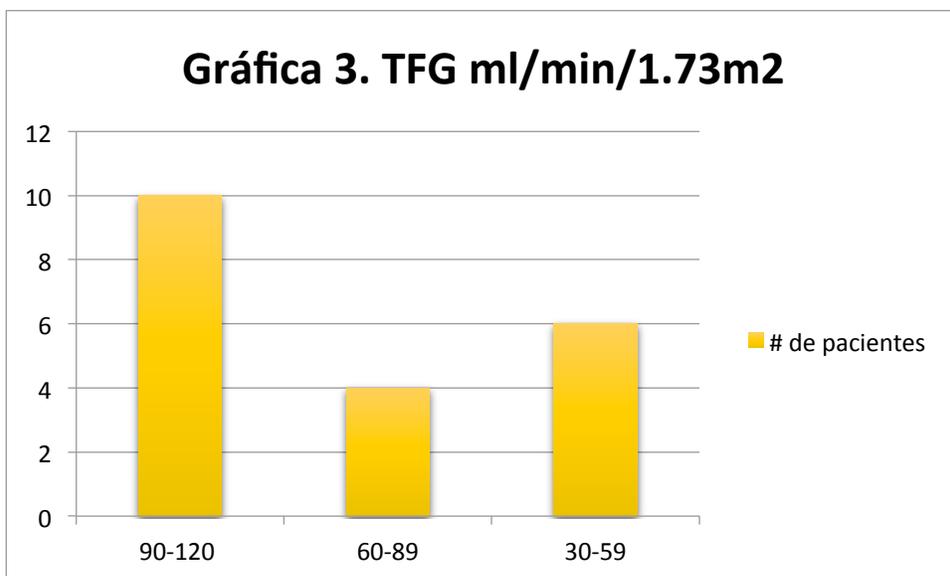
TABLA 3. SÍNDROME CLÍNICO INICIAL DE ACTIVIDAD DE NEFRITIS LÚPICA.

CUADRO CLÍNICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE %
SX NEFRÍTICO	11	55
SX NEFRÓTICO	6	30
GMN RP	3	15

10 pacientes con una tasa de filtrado glomerular entre 120-90 ml/min/1.73m² , 4 pacientes con TFG de 89-60 ml/min/1.73m², y 6 pacientes entre 59-30 ml/min/1.73m² de TFG. Tabla 4. Gráfica 3.

TABLA 4. TASA DE FILTRADO GLOMERULAR INICIAL.

TFG ml/min/1.73m2	# DE PACIENTES	PORCENTAJE %
90-120	10	50
60-89	4	20
30-59	6	30



Del total de los pacientes un número de 13 pacientes tenían una creatinina normal menor de 1 mg/dl y 7 pacientes con creatinina anormal entre 1.1-2.5 mg/dl. Tabla 5

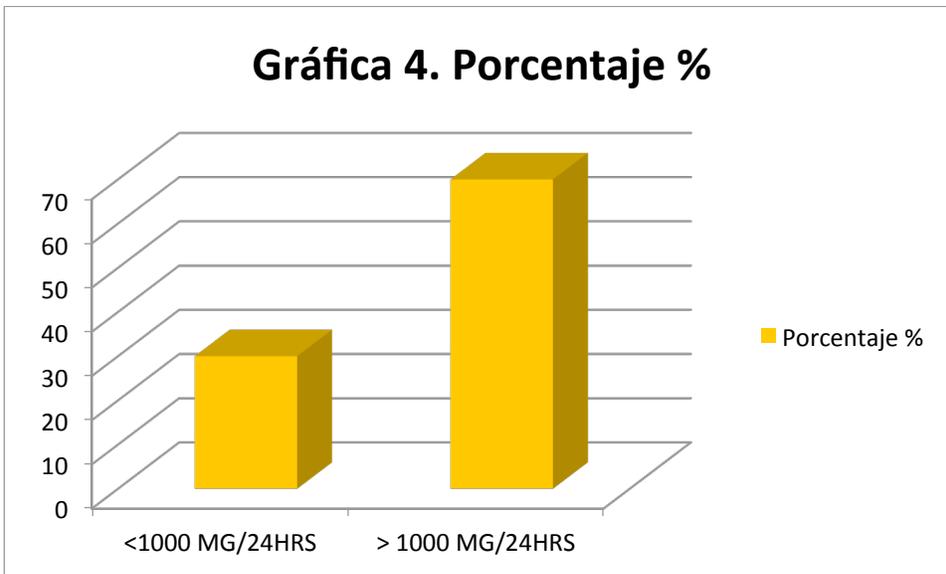
TABLA 5. CREATININA AL INICIO DE TM

Cr INICIAL mg/dl	# DE PACIENTES	PORCENTAJE %
<1	13	65%
>1.1	7	35%

6 pacientes con albuminuria de 24 horas menor a un gramo y 14 pacientes con albuminuria en 24 horas mayor a un gramo. Tabla 6. Gráfica 4.

TABLA 6. ALBUMINURIA DE 24 HORAS AL INICIO DE LA TM

ALBUMINURI A 24 HRS	FRECUENCIA
<1000 MG/24HRS	6
> 1000 MG/24HRS	14



Y como manifestaciones extrarrenales del total de los pacientes, 15 pacientes presentaron hipertensión y 13 pacientes manifestaciones hematológicas (linfopenia y anemia).

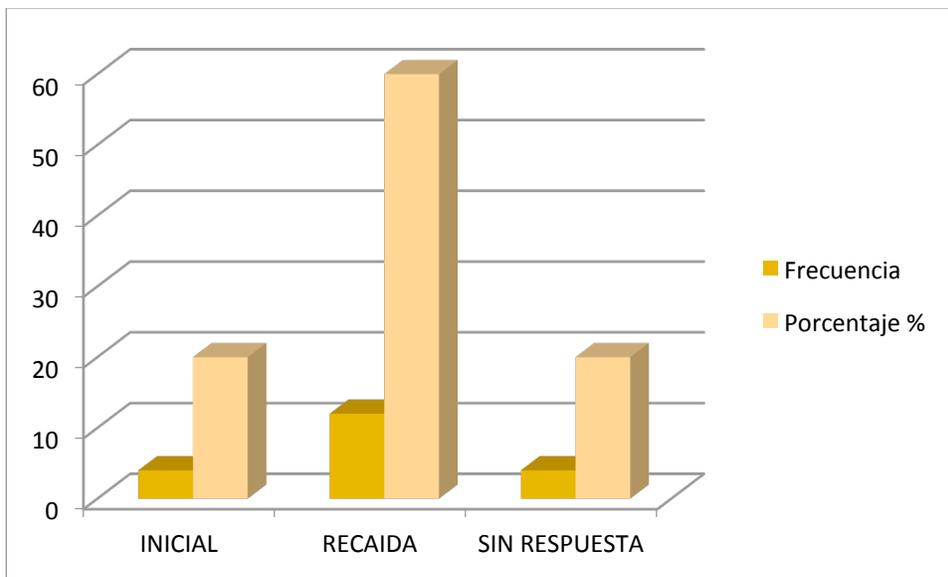
TERAPIA MULTITARGET

El motivo de inicio de la terapia multitarget fue el siguiente: 4 pacientes 20% iniciaron terapia multitarget como primera opción de tratamiento para inducción a la remisión de nefritis lúpica, 12 pacientes 60% se inicio el tratamiento por recaída de la actividad renal, y 20 % 4 pacientes iniciaron terapia multitarget en un contexto en el que no respondieron a esquema de inducción a la remisión con esquema NIH. Tabla 7. Gráfica 5.

Tabla 7. INDICACIÓN DE TERAPIA MULTITARGET

Tipo De		
Indicación De	Frecuencia	Porcentaje %
Terapia		
Inicial	4	20
Recaída	12	60
Sin Respuesta	4	20

Gráfica 5. Indicación de TM

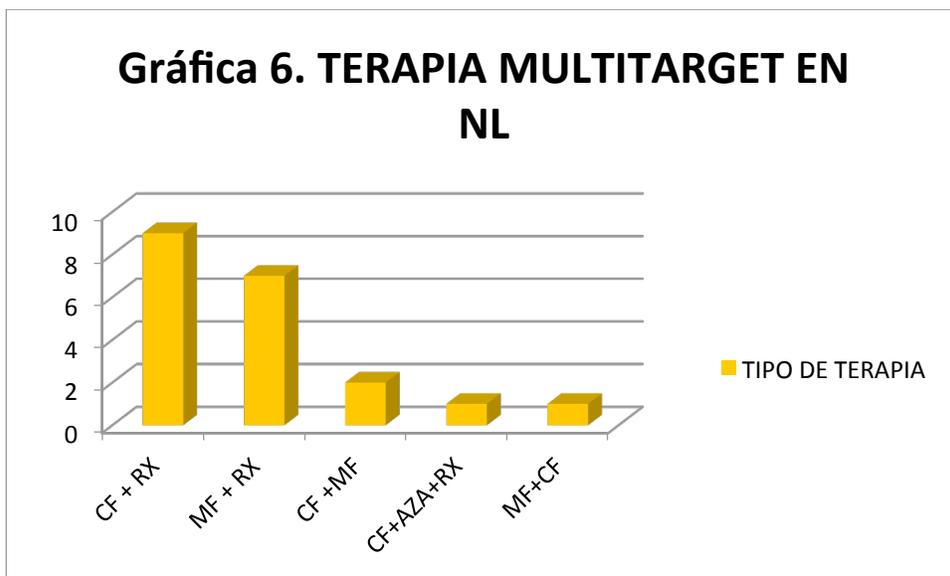


El tipo de terapia multitarget utilizada en nuestro grupo de pacientes como esquema de inducción a la remisión de nefritis lúpica en un total de 9 pacientes 45% fue la combinación de Ciclofosfamida mas Rituximab, 7 pacientes 35% con una terapia de Ácido micofenólico mas Rituximab, 2 pacientes 10% recibió terapia con ciclofosfamida y Ácido micofenólico, 1 paciente el 5% con terapia a base de ciclofosfamida, azatioprina y

rituximab y 1 paciente 5% terapia con ácido micofenólico y ciclosporina. Tabla 8. Gráfica 6.

Tabla 8. TIPO DE TERAPIA MULTITARGET

Terapia multitarget	Frecuencia y %
CF + RX	9 (45%)
MF + RX	7 (35%)
CF +MF	2 (10%)
CF+AZA+RX	1 (5%)
MF+CF	1 (5%)



RESPUESTA CON TERAPIA MULTITARGET

La respuesta obtenida con terapia multitarget en nuestros pacientes a los 6 meses se logró un total de respuesta a la remisión del 25 % (5) de los pacientes, 50% 10 pacientes con remisión parcial, y sin respuesta en el 25% (5) de los pacientes.

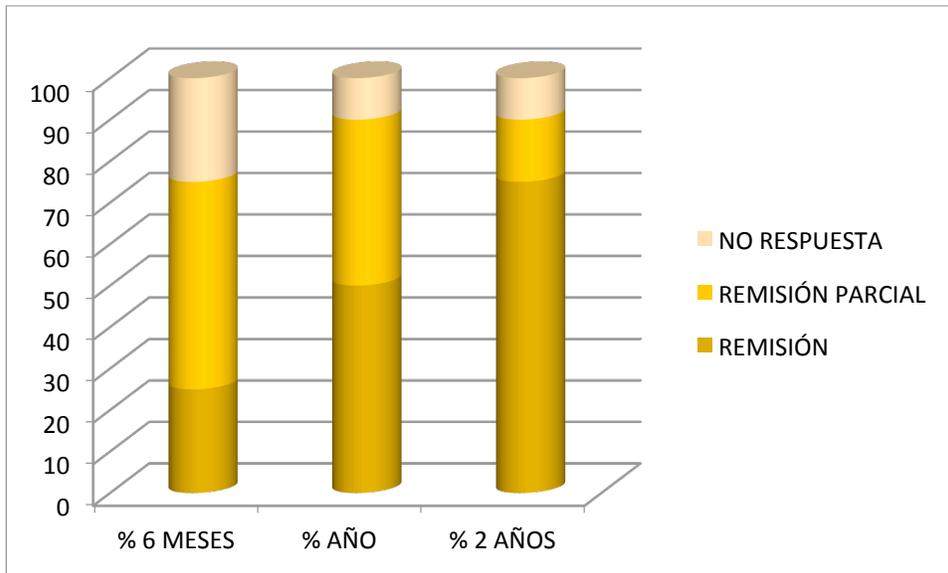
La respuesta obtenida con terapia multitarget en nuestros pacientes al año se logró un total de respuesta a la remisión en el 50 % (10) de los pacientes, 40% 8 pacientes con remisión parcial, y sin respuesta en el 10% 2 pacientes.

A los 2 años se logró un total de respuesta a la remisión en el 75 % (15) de los pacientes, 15% 3 pacientes con remisión parcial, y sin respuesta en el 10% 2 pacientes. Tabal 9. Gráfica 7.

Tabla 9. RESPUESTA CON TM A LOS 6 MESS, 1 AÑO Y 2 AÑOS.

TIPO DE RESPUESTA	% 6 MESES	% AÑO	% 2 AÑOS
REMISIÓN	25	50	75
REMISIÓN PARCIAL	50	40	15
NO RESPUESTA	25	10	10

Gráfica 7. RESPUESTA A TERAPIA MT



**Prueba de Friedman,
estadísticos de prueba**

p<.001

RESPUESTA 6 MESES	2,45
RESPUESTA 1 AÑO	1,95
RESPUESTA 2 AÑOS	1,60

Se determinó si existía relación entre los siguientes factores (Tabla 10, 11, 12, 13, 14, 15, y 16...31) y la evolución a los 6 meses, al año y 2 años, no se encontró ninguna asociación excepto con el la albuminuria de 24 horas y la respuesta de TM a los 6 meses.

Tabla 26.1.

TABLA 10. RESPUESTA A LOS 6 MESES DE TRATAMIENTO TM.

PRIMER TERAPIA MULTITARGET	REMISIÓN	REMISIÓN PARCIAL	NO RESPUESTA
CICLOFOSFAMIDA + RITUXIMAB	2	5	2
MICOFENOLATO+RITUXIMAB	2	2	3
CICLOFOSFAMIDA + MICOFENOLATO	1	1	0
CICLOFOSFAMIDA +AZATIOPRINA+RITUXIMAB	0	1	0
MICOFENOLATO + CICLOSPORINA	0	1	0

TABLA 11. RESPUESTA A LOS 2 AÑOS DE TRATAMIENTO TM.

PRIMER TERAPIA MULTITARGET	REMISIÓN	REMISIÓN PARCIAL	NO RESPUESTA
CICLOFOSFAMIDA + RITUXIMAB	6	2	1
MICOFENOLATO+RITUXIMAB	5	1	1
CICLOFOSFAMIDA + MICOFENOLATO	2	0	0
CICLOFOSFAMIDA +AZATIOPRINA+RITUXIMAB	1	0	0
MICOFENOLATO + CICLOSPORINA	1	0	0

TABLA 12. RESPUESTA A LOS 6 MESES DE TRATAMIENTO SEGÚN SÍNDROME NEFRÓTICO O NEFRÍTICO.

SÍNDROME INICIAL	REMISIÓN	REMISIÓN PARCIAL	NO RESPUESTA
SX NEFRÍTICO	5	2	4
SX NEFRÓTICO	0	5	1
GMNRP	0	3	0

TABLA 13. RESPUESTA A LOS 2 AÑOS DE TRATAMIENTO SEGÚN SÍNDROME NEFRÓTICO O NEFRÍTICO

NEFRITIS INICIAL	REMISIÓN N	REMISIÓN N PARCIAL	NO RESPUESTA
SX NEFRÍTICO	10	1	0
SX NEFRÓTICO	3	1	2
GMNRP	2	1	0

TABLA 14. RESPUESTA SEGÚN GMN PROLIFERATIVA O NO PROLIFERATIVA A LOS 6 MESES

CLASE DE NL	REMISIÓN	REMISIÓN	NO
		PARCIAL	RESPUESTA
PROLIFERATIVA	3	7	2
NO PROLIFERATIVA	1	1	1
SIN CLASIFICAR	1	2	2

TABLA 15. RESPUESTA SEGÚN GMN PROLIFERATIVA O NO PROLIFERATIVA, A LOS 2 AÑOS

CLASE DE NL	REMISIÓ	REMISIÓN	NO RESPUESTA
	N	PARCIAL	
PROLIFERATIVA	9	3	0
NO PROLIFERATIVA	3	0	0
SIN CLASIFICAR	3	0	2

TABLA 16. RESPUESTA POR CLASE DE GLOMERULONEFRITIS A LOS 6 MESES

CLASE NL	REMISIÓN	REMISIÓN	NO RESPUESTA
		PARCIAL	
SIN CLASIFICAR	1	2	2
II	1	1	0
III	3	2	0
IV	0	5	2
V	0	0	1

TABLA 17. RESPUESTA POR CLASE DE GLOMERULONEFRITIS A LOS 2 AÑOS

CLASE NL	REMISIÓN	REMISIÓN PARCIAL	NO RESPUESTA
SIN CLASIFICAR	3	0	2
II	2	0	0
III	4	1	0
IV	5	2	0
V	1	0	0

TABLA 18. RESPUESTA A LOS 6 MESES DE TRATAMIENTO ASOCIADO A OBESIDAD

IMC	REMISIÓN	REMISIÓN PARCIAL	NO RESPUESTA
NORMAL	4	6	2
OBESIDAD 1	0	1	1
OBESIDAD 2	1	1	1
OBESIDAD 4	0	1	0
SOBREPESO	0	1	1

TABLA 19. RESPUESTA A LOS 2 AÑOS DE TRATAMIENTO ASOCIADO A OBESIDAD

IMC	REMISIÓN	REMISIÓN PARCIAL	NO RESPUESTA
NORMAL	9	2	1
OBESIDAD 1	2	0	0
OBESIDAD 2	2	0	0
OBESIDAD 3	1	0	1
SOBREPESO	1	1	0

TABLA 20. RESPUESTA SEGÚN INDICACIÓN DE TERAPIA MULTITARGET A LOS 6 MESES

INDICACIÓN DE TM	REMISIÓN	REMISIÓN PARCIAL	NO RESPUESTA
INICIAL	2	1	1
RECAIDA	3	6	3
SIN RESPUESTA	0	3	1

TABLA 21. RESPUESTA SEGÚN INDICACIÓN DE TERAPIA MULTITARGET A LOS 2 AÑOS

INDICACIÓN DE TM	REMISIÓN	REMISIÓN PARCIAL	NO RESPUESTA
INICIAL	2	2	0
RECAÍDA	10	1	0
SIN RESPUESTA	3	0	2

TABLA 22. RESPUESTA SEGÚN TFG A LOS 6 MESES DE TRATAMIENTO

TFG INICIAL	REMISIÓN	REMISIÓN PARCIAL	NO RESPUESTA
90-120 TFG	3	4	3
60-89	1	2	1
30-59	1	4	1

TABLA 23. RESPUESTA SEGÚN TFG A LOS 2 AÑOS DE TRATAMIENTO

TFG INICIAL	REMISIÓN	REMISIÓN PARCIAL	NO RESPUESTA
90-120 TFG	8	2	0
60-89	4	0	0
30-59	3	1	2

TABLA 24. RESPUESTA A LOS 6 MESES DE TRATAMIENTO SEGÚN CREATININA BASAL.

CREATININ A INICIAL	REMISIÓN	REMISIÓN PARCIAL	NO RESPUESTA
<1	4	5	4
>1.1	1	5	1

TABLA 25. RESPUESTA A LOS 2 AÑOS DE TRATAMIENTO SEGÚN CREATININA BASAL.

CREATININA INICIAL	REMISIÓN	REMISIÓN PARCIAL	NO RESPUESTA
<1	11	2	0
>1.1	4	1	2

TABLA 26. RESPUESTA DE TRATAMIENTO A LOS 6 MESES SEGÚN PROTEINURIA INICIAL

ALBUMINURIA 24 HRS	REMISIÓN	REMISIÓN PARCIAL	NO RESPUESTA
<1000 MG/24HRS	4	2	0
> 1000 MG/24HRS	1	8	5

TABLA 26.1 Chi-cuadrado de Pearson

Significación asintótica (bilateral)	0.014
--------------------------------------	-------

TABLA 27. RESPUESTA DE TRATAMIENTO A LOS 2 AÑOS SEGÚN PROTEINURIA INICIAL

ALBUMINURIA 24 HRS	REMISIÓN	REMISIÓN PARCIAL	NO RESPUESTA
<1000 MG/24HRS	6	0	0
> 1000 MG/24HRS	9	3	2

TABLA 28. AFECCIÓN EXTRARRENAL Y RESPUESTA TM A LOS 6 MESES

AFECCION EXTRARRENAL	REMISIÓN	REMISIÓN PARCIAL	NO RESPUESTA
SI	4	5	4
NO	1	5	1

TABLA 29. AFECCIÓN EXTRARRENAL Y RESPUESTA TM A LOS 6 MESES

AFECCIÓN EXTRARRENAL	REMISIÓN	REMISIÓN PARCIAL	NO RESPUESTA
SI	8	3	2
NO	7	0	0

TABLA 30. HAS Y RESPUESTA A TM A LOS 6 MESES

HAS EN ACTIVIDAD RENAL	REMISIÓN	REMISIÓN PARCIAL	NO RESPUESTA
SI	0	3	2
NO	5	7	3

TABLA 31. HAS Y RESPUESTA A TM A LOS 2 AÑOS

HAS EN ACTIVIDAD RENAL	REMISIÓN	REMISIÓN PARCIAL	NO RESPUESTA
SI	3	0	2
NO	12	3	0

EVENTOS ADVERSOS CON TERAPIA MULTITARGET

Durante la evolución de terapia multitarget el 75% 15 pacientes presentaron eventos adversos , de los cuales 13 pacientes 65% fue por evento adverso infeccioso no serio y 3 pacientes 15% presentaron eventos adversos serios. Del total de los eventos serios 2 pacientes tenían como tratamiento de TM la combinación de ciclofosfamida + rituximab y un paciente con ciclofosfamida + micofenolato. No se reporto ninguna defunción.

Del total del los pacientes con nefritis lupica solo un paciente recibio terapia multitarget por segunda ocasión con nefritis lupica de 10 años de evolución clase tipo IV, la primer terapia multitarget que recibió fue micofenolato y rituximab, sin respuesta en el tratamiento continuando con proteinura significativa se decide cambio a azatioprina y rituximab

logrando remision de nefritis lúpica a los 6 meses, 1 año y dos años de tratamiento con segunda terapia multitarget.

II. DISCUSIÓN

Este fue un estudio retrospectivo donde se analizó la respuesta de terapia multitarget en una cohorte importante de 20 pacientes del servicio de reumatología con diagnóstico de LES y nefritis lúpica, con seguimiento de 2 años de duración...

Aunque los esquemas de terapia multitarget fueron muy variados y la asociación individual de cada terapia a la respuesta no se pudo realizar análisis inferencial, pero pudimos observar que el 80% de los pacientes lograron remisión, por lo tanto esta respuesta positiva es a considerar la TM como esquema de inducción a la remisión en NL; como en lo observado en el estudio prospectivo de R.Sakai y colaboradores donde se observo a los 6 meses en 15 (80%) lograron remisión completa mediante el analisis por intencion a tratar en mismo estudio tres casos presentaron un aumento transitorio de cratinina serca y efectos gastrointestinales . un paciente ser retiro debido a infeccion por citomegalovirus y diabetes grave, y un paciente murio de microangiopatía trombotica. En nuestro estudio el seguimiento de dos años no se reporto ninguna perdida por defuncion solo se reporto eventos serios por infecciones que requirieron hospitalización en tres pacientes.

Se han reportado Predictores de respuesta al tratamiento en pacientes mexicanos con

nefritis lúpica por Dafne Miranda y colaboradores encontrando en su análisis multivariado que la edad > de 25 años en el momento del diagnóstico de la NL y la presencia de microhematuria fueron variables asociadas con buena respuesta al tratamiento de inducción a la remisión. A los 12 meses una depuración de creatinina basal < 30 ml/min se asoció a mala respuesta al tratamiento. Nosotros buscamos relación de respuesta según características clínicas, encontrando significativo solamente a la respuesta la proteinuria inicial menor a 1 gramo / 24 hrs como un factor probable predictor de adecuada respuesta.

En nuestro estudio encontramos diferentes esquemas de tratamiento como terapia multitarget, la más utilizada fue la combinación de ciclofosfamida/rituximab con 9 pacientes, seguido de 7 pacientes con una terapia de Ácido micofenólico más Rituximab, 2 pacientes con ciclofosfamida y Ácido micofenólico, 1 paciente con ciclofosfamida, azatioprina y rituximab y 1 paciente con ácido micofenólico y ciclosporina. Observando que el uso de tratamiento con anti CD20 combinado con inmunosupresor es una opción de tratamiento en pacientes con mal pronóstico o inadecuada respuesta a tratamiento convencionales en lupus como ya sugerido en otros estudios por Guillermo J. Pons-Estel refiriendo que los tratamientos biológicos, especialmente aquellos dirigidos contra las células B (rituximab) han abierto una nueva línea de tratamiento. Aunque faltan más estudios controlados, existe cierto acuerdo en utilizar rituximab en casos graves, refractarios o con imposibilidad para utilizar tratamientos convencionales.

Así como la utilización de inhibidores de calcineurina para terapia combinada como en el estudio de Bao et al., prospectivo que se utilizó terapia con tacrolimus, MMF y PDN en pacientes con NL que respondieron mal al tratamiento convencional, con NL clase V + LN IV de acuerdo con la clasificación ISN / RPS, reportando que la TM logró mejores respuestas que CF iv, a los 6 y 9 meses [respuesta completa : TM 50% vs CYC iv 5% y respuesta parcial: 40% para ambos a los 6 meses; a los 9 meses con respuesta completa: MT 65% vs CYC iv 15% y respuesta parcial: 30% vs 40%.

En cuanto al perfil de seguridad cabe remarcar que no hubo en el seguimiento de dos años defunción y ninguno de los pacientes ha requerido terapia de sustitución renal, solo se presentaron 3 eventos adversos infecciosos que requirió internamiento para recibir terapia por infecciones de vías respiratorias bajas...

Desventajas de nuestro estudio grupo pequeño , pero que nos da valiosa información sobre tratamiento como opción para aquellos pacientes que los esquemas convencionales con ciclofosfamida o de micofenolato funcionaron en un intento de inducción a la remisión de NL ya que a los 6 meses de seguimiento hubo un total de remisión del 25 % (5) de los pacientes, 50% (10) pacientes con remisión parcial, y sin respuesta en el 25% (5) de los pacientes, manteniendo esta respuesta adecuada en un seguimiento hasta los 2 años donde se reporta remisión en el 75 % (15) de los pacientes, 15% 3 pacientes con remisión parcial, y sin respuesta a tratamiento en el 10% 2 pacientes.

Otra debilidad a considerar fue que los resultados histopatológicos reportados no todos tenían índice de actividad o cronicidad por lo que no se pudo analizar dichos resultados y 5 pacientes no tenían biopsia.

Pero una fortaleza en nuestro grupo de pacientes es que se describe el seguimiento continuo y oportuno con un considerablemente importante de 2 años y que las terapias utilizadas no reportaron eventos adversos que hayan suspendido tratamiento o alguna defunción, considerando que la TM es segura a utilizar.

CONCLUSIONES

Vale la pena considerar la utilización de terapia multitarget en aquellos pacientes en los que la terapia convencional sugerida en las guías para nefritis lúpica no ha funcionado o ha presentado recaída .

Nefritis lúpica con cuadro inicial de proteinuria menor a un gramo en este estudio fue un predictor de buen pronóstico para respuesta a terapia multitarget en inducción a la remisión en NL.

La terapia multitarget en nefritis lúpica en dos años de seguimiento es un tratamiento efectivo para inducción a la remisión con una p significativa en nuestra población estudiada.

Se deberán hacer más estudios para comprobar respuesta y seguridad de tratamiento combinado. No se puede hacer una indicación en este estudio de terapia multitarget en

nefritis lupica como terapia de inicio, pero la informacion obtenida se considera valiosa para considerar ensayos clinicos con terapia combinada comparandolos con esquemas convencionales para su indicacion en pacientes que presentan factores de riesgo de mal pronostico identificados de mala respuesta a tratamientos convencionales.

ANEXOS

HOJAS DE RECOLECCION DE DATOS

HOJA CAPTURA DE DATOS PROTOCOLO NEFRITIS LUPICA TERAPIA MULTITARGET

NOMBRE _____

AFILIACIÓN _____

EDAD _____ años__

SEXO _____ 0=masculino 1=femenino

EDAD DE DIAGNÓSTICO DE
LES _____ años _____

TIEMPO DEL
LES _____

EDAD DE DIAGNÓSTICO DE NEFRITIS
LÚPICA _____ años _____

TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE NEFRITIS
LÚPICA _____

ANTICUERPOS ANTINUCLEARES 0=si_1=no

ANTI-DNA 0=si_1=no

ANTI-SM 0=si_1=no

ANTI-RO/LA 0=si_1=no

ANTIFOSFOLIPIDOS 0=si_1=no

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hematológica _____
_____ 0=si_1=no

Cutánea _____
_____ 0=si_1=no

Cardiaca _____
_____ 0=si_1=no

Articular _____
_____ 0=si_1=no

Pulmonar _____
_____ 0=si_1=no

Síndrome
Antifosfolípido _____
_____ 0=si_1=no

NEFRITIS LUPICA INICIAL

Síndrome
nefrítico _____
_____ 0=si_1=no

Síndrome
nefrotico _____
_____ 0=si_1=no

Rapidamente
progresiva _____
_____ 0=si_1=no

Biopsia renal _____ 0=si_1=no _____ fecha
Clase _____

IA _____

IC _____

Se repitió biopsia _____

Resultado _____ IA _____ IC _____

COMORBILIDADES

HAS _____ 0=si_1=no
TRATAMIENTO _____

DM _____ 0=si_1=no
TRATAMIENTO _____

DISLIPIDEMIA _____ 0=si_1=no
TRATAMIENTO _____

TABAQUISMO _____ 0=si_1=no

TRATAMIENTO _____

TERAPIA MULTITARGET

TRATAMIENTO INICIAL 0=si 1=no

TRATAMIENTO RECAIDA 0=si 1=no

TERAPIA MULTITARGET TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE NEFRITIS LUPICA AL INICIAR TERAPIA
COMBINADA.

_____ tiempo

TRATAMIENTO PREVIOS

1. Esteroides _____
_____ 0=si_1=no

2. Ciclofosfamida _____
_____ 0=si_1=no

3. Azatioprina _____
_____ 0=si_1=no

4. Micofenolato _____
_____ 0=si_1=no

5. Rituximab _____
_____ 0=si_1=no

6. MTX _____
_____ 0=si_1=no

7. CICLOSPORINA
A _____
_____ 0=si_1=no

8. NUMERO DE INMUNOLOGICOS PREVIOS

TERAPIA MULTITARGET

- a) Ciclofosfamida + rituximab ()
- b) Micofenolato + rituximab ()
- c) Ciclofosfamida +micofenolato ()
- d) Ciclofosfamida + azatioprina + rituximab ()
- e) Micofenolato + ciclosporina ()
- f) Tacrolimus ()

OTROS

SEGUNDA TERAPIA COMBINADA

- a) Ciclofosfamida + rituximab ()
 - b) Micofenolato + rituximab ()
 - c) Ciclofosfamida +micofenolato ()
 - d) Ciclofosfamida + azatioprina + rituximab ()
 - e) Micofenolato + ciclosporina ()
 - f) Tacrolimus ()
- OTROS

PRIMER TERAPIA COMBINADA

	TFG	Cr	SEDIMENTO Eritrocitos Leucocitos Cilindros Proteinas	Albumina urinaria en 24 horas	COMPLEMENTO C3 C4	Afección extrarrenal	HAS	1REMISIÓN 2PARCIAL R TOTAL 3 NO RESPUESTA	Eventos adversos 1Leucopenia, 2Linfopenia, 3Neutropenia, 4Mielosupresión, 5Infección, 6Muerte, 7Hipertensión, 8Hiper glucemia, 9Dislipidemia, 10Gastrointestinales, 11Disnea, 12Reacción anafiláctica, 13Lesión renal, 14Otros								
ESTADO BASAL			Eritrocitos Leucocitos Cilindros Proteinas		C3 C4												
6 MESES			Eritrocitos Leucocitos Cilindros Proteinas		C3 C4			<table border="1"> <tr> <td>R. TOTAL</td> <td></td> </tr> <tr> <td>REMISION PARCIAL</td> <td></td> </tr> <tr> <td>NO RESPUESTA RECAIDA</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ERC, TTO SUSTITUTIVO</td> <td></td> </tr> </table>	R. TOTAL		REMISION PARCIAL		NO RESPUESTA RECAIDA		ERC, TTO SUSTITUTIVO		
R. TOTAL																	
REMISION PARCIAL																	
NO RESPUESTA RECAIDA																	
ERC, TTO SUSTITUTIVO																	
1 AÑO			Eritrocitos Leucocitos Cilindros Proteinas		C3 C4			<table border="1"> <tr> <td>R. TOTAL</td> <td></td> </tr> <tr> <td>REMISION PARCIAL</td> <td></td> </tr> <tr> <td>NO RESPUESTA RECAIDA</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ERC, TTO SUSTITUTIVO</td> <td></td> </tr> </table>	R. TOTAL		REMISION PARCIAL		NO RESPUESTA RECAIDA		ERC, TTO SUSTITUTIVO		
R. TOTAL																	
REMISION PARCIAL																	
NO RESPUESTA RECAIDA																	
ERC, TTO SUSTITUTIVO																	
2 AÑOS			Eritrocitos Leucocitos Cilindros proteinas		C3 C4			<table border="1"> <tr> <td>R. TOTAL</td> <td></td> </tr> <tr> <td>REMISION PARCIAL</td> <td></td> </tr> <tr> <td>NO RESPUESTA RECAIDA</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ERC, TTO SUSTITUTIVO</td> <td></td> </tr> </table>	R. TOTAL		REMISION PARCIAL		NO RESPUESTA RECAIDA		ERC, TTO SUSTITUTIVO		
R. TOTAL																	
REMISION PARCIAL																	
NO RESPUESTA RECAIDA																	
ERC, TTO SUSTITUTIVO																	

SEGUNDA TERAPIA COMBINADA

	TFG	Cr	SEDIMENTO Eritrocitos Leucocitos Cilindros Proteínas	Albumina urinaria en 24 horas	COMPLEMENTO C3 C4	Afección extrarrenal	HAS	1REMISIÓN 2PARCIAL R TOTAL 3 NO RESPUESTA	Eventos adversos 1Leucopenia, 2Linfopenia, 3Neutropenia, 4Mielosupresión, 5Infección, 6Muerte, 7Hipertensión, 8Hiperglucemia, 9Dislipidemia, 10Gastrointestinales, 11Disnea, 12Reacción anafiláctica, 13Lesión renal, 14Otros								
ESTADO BASAL			Eritrocitos Leucocitos Cilindros Proteínas		C3 C4												
6 MESES			Eritrocitos Leucocitos Cilindros Proteínas		C3 C4			<table border="1"> <tr><td>R. TOTAL</td><td></td></tr> <tr><td>REMISION PARCIAL</td><td></td></tr> <tr><td>NO RESPUESTA RECAIDA</td><td></td></tr> <tr><td>ERC, TTO SUSTITUTIVO</td><td></td></tr> </table>	R. TOTAL		REMISION PARCIAL		NO RESPUESTA RECAIDA		ERC, TTO SUSTITUTIVO		
R. TOTAL																	
REMISION PARCIAL																	
NO RESPUESTA RECAIDA																	
ERC, TTO SUSTITUTIVO																	
1 AÑO			Eritrocitos Leucocitos Cilindros Proteínas		C3 C4			<table border="1"> <tr><td>R. TOTAL</td><td></td></tr> <tr><td>REMISION PARCIAL</td><td></td></tr> <tr><td>NO RESPUESTA RECAIDA</td><td></td></tr> <tr><td>ERC, TTO SUSTITUTIVO</td><td></td></tr> </table>	R. TOTAL		REMISION PARCIAL		NO RESPUESTA RECAIDA		ERC, TTO SUSTITUTIVO		
R. TOTAL																	
REMISION PARCIAL																	
NO RESPUESTA RECAIDA																	
ERC, TTO SUSTITUTIVO																	
2 AÑOS			Eritrocitos Leucocitos Cilindros proteínas		C3 C4			<table border="1"> <tr><td>R. TOTAL</td><td></td></tr> <tr><td>REMISION PARCIAL</td><td></td></tr> <tr><td>NO RESPUESTA RECAIDA</td><td></td></tr> <tr><td>ERC, TTO SUSTITUTIVO</td><td></td></tr> </table>	R. TOTAL		REMISION PARCIAL		NO RESPUESTA RECAIDA		ERC, TTO SUSTITUTIVO		
R. TOTAL																	
REMISION PARCIAL																	
NO RESPUESTA RECAIDA																	
ERC, TTO SUSTITUTIVO																	

BIBLIOGRAFIA

1. Salem Almaani, Alexa Meara, and Brad H. Rovin, Update on Lupus Nephritis, Clin J Am Soc Nephrol 15: ccc–ccc, 2016
2. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS: Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. Lupus 15: 308–318, 2006
3. Osio-Salido E, Manapat-Reyes H: Epidemiology of systemic lupus erythematosus in Asia. Lupus 19: 1365–1373, 2010
4. Hanly JG, O’Keeffe AG, Su L, Urowitz MB, The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. Rheumatology (Oxford) 55: 252–262, 2016
5. Pons-Estel GJ, Catoggio LJ, Cardiel MH, GLADEL: Lupus in Latin-American patients: lessons from the GLADEL cohort. Lupus 24: 536–545, 2015
6. BEVRA H. HAHN, American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis, Vol. 64, No. 6, June 2012, pp 797–808
7. Weening JJ, D’Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. J Am Soc Nephrol 2004;15:241–50.
8. Markowitz GS, D’Agati VD. The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: an assessment at 3 years. Kidney Int 2007; 71:491–5.
9. Guillermo Ruiz-Irastorza¹, Gerard Espinosa, Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica, Nefrología 2012;32(Suppl.1):1-35.
10. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Medicine Baltimore 1993;72:113–24.

11. Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica, Guillermo Ruiz-Irastorza¹, Gerard Espinosa, *Nefrología* 2012;32(Suppl.1):1-35
12. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:241–50.
13. Schwartzman-Morris J, Putterman C: Gender differences in the pathogenesis and outcome of lupus and of lupus nephritis. *Clin Dev Immunol* 2012: 604892, 2012
14. Guillermo J. Pons-Estel, Epidemiology and management of refractory lupus nephritis, *Autoimmunity Reviews* 10 (2011) 655–663.
15. Fiehn C, Hajjar Y, Mueller K, Waldherr R, Ho AD, Andrassy K: Improved clinical outcome of lupus nephritis during the past decade: importance of early diagnosis and treatment. *Ann Rheum Dis* 62: 435–439, 2003
16. Bastian HM, Alarcon GS, Roseman JM, McGwin Jr G, Vila LM, Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA) XL II: factors predictive of new or worsening proteinuria. *Rheumatology Oxford* 2007;46:683–9.
17. Burgos PI, Perkins EL, Pons-Estel GJ, Kendrick SA, Liu JM, Kendrick WT, et al. Risk factors and impact of recurrent lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus undergoing renal transplantation: data from a single US institution. *Arthritis Rheum* 2009;60:2757–66.
18. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among “Hispanics”. *Medicine Baltimore* 2004;83:1–17.
19. Bastian HM, Roseman JM, McGwin Jr G, Alarcon GS, Friedman AW, Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for

lupus nephritis after diagnosis. *Lupus* 2002;11:152–60.

20. Austin 3rd HA, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE. High-risk features of lupus nephritis: importance of race and clinical and histological factors in 166 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:1620–8.

21. Alarcon GS, McGwin G Jr, Petri M, Reveille JD, Ramsey-Goldman R, Kimberly RP. Baseline characteristics of a multi-ethnic lupus cohort: PROFILE. *Lupus* 2002;11:95–101.

22. Gordon C, Jayne D, Pusey C, Adu D, Amoura Z, Aringer M, et al. J European consensus statement on the terminology used in the management of lupus glomerulonephritis. *Lupus* 2009; 18; 257-63.

23. Singh JA, Hossain A, Kotb A, Oliveira A, Mudano AS, Gossman J Winthrop K, Wells GA. . Treatments for Lupus Nephritis: A Systematic Review and Network Metaanalysis. *J Rheumatol* 2016;43;1801-1815.

24. Senberg D, Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Jayne D, et al. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatology Oxford* 2010;49:128–40.

25. Arévalo-Martínez FG, Andrade-Ortega L, Irazoque-Palazuelos F, et al. Presentación atípica y evolución clínica de la nefropatía lúpica mesangial. Estudio de 20 pacientes. *ReumatolClin.* 2006;2:4–9.

26. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al.; European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric Lupus nephritis. *Ann RheumDis* 2012; 71: 1771-1782.

27. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O’Nan P, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004;350:971–80.

28.Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2010;69:61– 4.

29. Mok CC, Ho CT, Siu YP, Chan KW, Kwan TH, Lau CS, et al. Treatment of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis: a comparison of two cyclophosphamide-containing regimens. *Am J Kidney Dis* 2001;38:256 – 64.

30.Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O’Nan P, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004;350:971– 80.

31.Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2010;69:61– 4.

32.Houssiau FA, D’Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Petrovic R, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:2083–9.

33.Liu L, Jiang Y, Wang I, Yao L, Li Z. Efficacy and Safety of MycophenolateMofetil versus Cyclophosphamide for Induction Therapy of Lupus Nephritis A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Drugs* 2012; 72 (11): 1521-1533

34.Liu Z, Zhang H, Liu Z, Xing C, Fu P, Ni Z, Chen J, Lin H, Liu F, He Y, He Y, Miao L, Chen N, Li Y, Gu Y, Shi W, Hu W, Liu Z, Bao H, Zeng C, Zhou M. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2015;162(1):18-26.

35. Mok CC, Ying KY, Yim CW, Siu YP, Tong KH, To CH, Ng WL. Tacrolimus versus mycophenolatemofetil for induction therapy of lupus nephritis: a randomised controlled trial and long-term follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan 75(1):30-6.
36. Wofsy D, Appel GB, Dooley MA, et al. Apreva Lupus Management Study maintenance results. *Lupus* 2010;19:27.
37. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al, for the ALMS Group. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Eng J Med* 2011;365:1886 –95.
38. Guillermo J. Pons-Estel, Epidemiology and management of refractory lupus nephritis, *Autoimmunity Reviews* 10 (2011) 655–663.
39. Bao H, Liu ZH, Xie HL, Hu WX, Zhang HT, Li LS. Successful treatment of class V + IV lupus nephritis with multitarget therapy. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2001–10.
40. Efficacy and safety of multitarget therapy with cyclophosphamide and tacrolimus for lupus nephritis: a prospective, single-arm, single-centre, open label pilot study in Japan. R Sakai^{1,2}, T Kurasawa
41. Lanata CM, Mahmood T, Fine DM, Petri M. Combination therapy of mycophenolate mofetil and tacrolimus in lupus nephritis. *Lupus* 2010;19:935–40.
42. Cortes-Hernandez J, Torres-Salido MT, Medrano AS, Tarres MV, Ordi-Ros J. Long-term outcomes—mycophenolate mofetil treatment for lupus nephritis with addition of tacrolimus for resistant cases. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3939–48.