



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

Instituto Mexicano del Seguro Social

Centro Médico Nacional “La Raza”

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

“Respuesta terapéutica en pacientes con nefritis lúpica que recibieron inducción con micofenolato-tacrolimus-prednisona tras falla a dos esquemas”

TESIS:

Para obtener el grado de especialista en

NEFROLOGÍA

Presenta

Dr. Pedro Aarón Escamilla Galindo

Asesor

Dr. Ernesto Lenin Chávez López



Ciudad de México, febrero de 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN

Dr. Luis Enrique Alvarez Rangel

Profesor Titular del Curso Universitario en Nefrología
UMAE, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza”

Dr. Ernesto Lenin Chávez López

Asesor de Tesis
Médico Adscrito al Servicio de Nefrología
UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza”

Dr. Pedro Aarón Escamilla Galindo

Residente de Tercer año de Nefrología
UMAE, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza”

Número de registro de Protocolo: R-2020-3501-084

ÍNDICE

| | |
|-------------------------|----|
| Resumen..... | 4 |
| Introducción..... | 6 |
| Material y métodos..... | 13 |
| Resultados..... | 16 |
| Discusión..... | 20 |
| Conclusión..... | 24 |
| Bibliografía..... | 25 |
| Anexos..... | 30 |

RESUMEN

“RESPUESTA TERAPÉUTICA EN PACIENTES CON NEFRITIS LÚPICA QUE RECIBIERON INDUCCIÓN CON MICOFENOLATO-TACROLIMUS-PREDNISONA TRAS FALLA A DOS ESQUEMAS”

Introducción: La Nefritis Lúpica (NL) es una manifestación grave del lupus eritematoso sistémico. Hasta 30% de los casos son refractarios al tratamiento convencional, por lo que se han estudiado regímenes alternativos como el esquema multitarget (tacrolimus, micofenolato de mofetilo y prednisona). Se realizó un estudio con el objetivo de conocer la respuesta terapéutica (remisión completa o parcial) a 12 meses en pacientes con NL que recibieron tratamiento de inducción a la remisión con esquema multitarget tras presentar falla terapéutica (recaída o refractariedad) a dos esquemas de tratamiento convencional.

Material y Métodos: Cohorte retrospectiva de pacientes con NL y clases histológicas III, IV, V, mixtas III + V y IV + V, con falla terapéutica a dos esquemas de tratamiento convencional. Se utilizó estadística descriptiva y analítica. Para las variables cuantitativas los resultados se presentarán como medias, medianas y rangos intercuantiles para las de distribución normal y libre respectivamente. En la estadística analítica se utilizará comparación de proporciones y significancia estadística mediante chi cuadrada.

Resultado: La respuesta terapéutica a 12 meses fue del 59.4 %. La remisión completa y parcial fueron del 16.1% y 45.2% respectivamente.

Existe asociación entre la presencia de sedimento urinario activo y la no respuesta terapéutica ($p= 0.03$).

Conclusión: El esquema Multitarget es una opción útil en poblaciones con fracasos terapéuticos a esquemas primarios, cuando la actividad inmunológica es débil y la función renal conservada.

Palabras clave: Nefritis lúpica, esquema Multitarget, falla terapéutica, respuesta terapéutica.

ABSTRACT

"THERAPEUTIC RESPONSE IN PATIENTS WITH LUPIC NEPHRITIS WHO RECEIVED INDUCTION WITH MYCOPHENOLATE-TACROLIMUS-PREDNISONE AFTER FAILURE OF TWO SCHEMES"

Introduction: Lupus Nephritis (NL) is a severe manifestation of systemic lupus erythematosus, 30% of cases are refractory to conventional treatment, so alternative regimens such as the Multitarget scheme (Tacrolimus, mycophenolate mofetil and prednisone) have been studied. A study was carried out with the objective of knowing the therapeutic response (complete or partial remission) at 12 months in patients with NL who received remission induction treatment with a multitarget scheme after presenting therapeutic failure (relapse or refractoriness) to two treatment schedules. conventional.

Material and methods: Retrospective cohort of patients with NL histological classes III, IV, V, mixed III + V and IV + V, with therapeutic failure of two conventional treatment regimens. It is specifically descriptive and analytical statistics. For the quantitative variables the results will be presented as means, medians and interquartile ranges for the normal and free distributions respectively. In analytical statistics, the comparison of proportions and statistical significance using chi square will be used.

Results: The therapeutic response at 12 months was 59.4%. The complete and partial remission were 16.1% and 45.2% respectively. There is an association between the presence of active urinary sediment and the non-therapeutic response (p0.03).

Conclusion: The multitarget regimen is a useful option in populations with therapeutic failures to primary regimens, when immunological activity is weak and renal function is preserved.

Key words: Lupus nephritis, multitarget scheme, therapeutic failure, therapeutic response.

INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad heterogénea que plantea desafíos terapéuticos, con presentación clínica variada que incluye, desde manifestaciones comunes, como síntomas constitucionales, erupción cutánea y artritis, hasta graves, como la nefritis lúpica, las citopenias autoinmunes o la enfermedad del sistema nervioso central (1).

La nefritis lúpica (NL) afecta a 30-60% de los adultos y 70% de los niños con LES (2). Su patogenia es compleja, con participación de factores genéticos, ambientales e inmunológicos. La expresión de genes asociados a neutrófilos (3) condiciona su activación y el desarrollo de respuesta inflamatoria sistémica (4), promoviendo la muerte celular denominada NETosis, una fuente de antígenos nucleares en el LES que ayuda a mantener la producción de autoanticuerpos, facilita el daño endotelial y amplifica la autoinmunidad (5). Por otro lado, el sistema del complemento también participa mediante la lesión directa por la vía terminal, e indirectamente a través del reclutamiento leucocitario, condicionando inflamación (6); sin embargo, también su deficiencia, fomenta la producción de autoanticuerpos contra sus componentes (C3b y C1q) y reduce el aclaramiento de desechos apoptóticos, aumentando la exposición a autoantígenos (7).

Existen diferencias multiétnicas en la NL con incidencia alta en asiáticos (55%), africanos (51%) e hispanos (43%) y baja en los caucásicos (14%) (8). Tiene un curso clínico más agresivo en afroamericanos, quizá como resultado de una mayor incidencia de NL con rasgos histológicos de severidad con genotipos de "alto riesgo" y autoanticuerpos específicos (anti-Ro, anti-Sm y anti-RNP) (3).

Las manifestaciones clínicas de la NL a menudo son sutiles, siendo las más frecuentes: proteinuria hasta en el 100% de los pacientes, hematuria microscópica en el 80%, deterioro de la función renal en el 60%, síndrome nefrótico en el 50%,

presencia en orina de cilindros eritrocitarios en el 30%, hipertensión arterial en el 30% y glomerulonefritis rápidamente progresiva hasta en el 15% (3).

La biopsia renal (BR) es una herramienta importante en el diagnóstico del subtipo histopatológico, establecimiento del pronóstico y planificación del tratamiento, por lo que es hasta ahora el estándar de oro (9). La International Society of Nephrology/ Renal Pathology Society (ISN/ RPS) 2003, caracteriza a la NL en seis clases según los hallazgos de la BR en la microscopía óptica (MO), inmunofluorescencia (IF) y microscopía electrónica (ME) (10). La clase I o mesangial mínima se caracteriza por glomérulos normales en la MO, con mínimos depósitos mesangiales en la IF; la clase II o proliferativa mesangial se distingue por la presencia hiper celularidad y expansión mesangial leve en la MO y depósitos mesangiales en la IF, pudiendo haber depósitos subepiteliales o subendoteliales en la IF o en la ME; en la clase III o focal están afectados menos del 50% de los glomérulos con lesiones tipo endocapilar o extracapilar, con depósitos subendoteliales, con o sin afección del mesangio; en la clase IV o difusa están afectados >50% de glomérulos en la BR con depósitos difusos subendoteliales y/o extracapilares; en la clase V o membranosa existe engrosamiento de la membrana basal glomerular (MBG) con depósitos inmunes de forma global o segmentaria en la región subepitelial de la MBG, puede aparecer en combinación con clases III o IV; la clase VI o esclerótica avanzada, se distingue por glomerulosclerosis global $\geq 90\%$, sin actividad residual (11). En las clases proliferativas (III y IV) la determinación de los índices de actividad y cronicidad histológica, proporcionan información pronóstica y de respuesta al tratamiento (12).

Se han estudiado potenciales biomarcadores séricos y urinarios con sensibilidad y especificidad variable para predecir la actividad y gravedad del lupus a nivel renal, sin embargo, requieren validación en cohortes más extensas (13).

El tratamiento de la NL tiene como objetivo prevenir la enfermedad renal crónica terminal (ERCT) (3). El tipo de terapia depende de la gravedad de la NL.

Los pacientes con clases I y II tienen buen pronóstico y no requieren tratamiento agresivo, mientras que en las clases proliferativas (III y IV), los resultados adversos renales ocurren con mayor frecuencia con manifestaciones más graves, requiriendo de terapia inmunosupresora agresiva para prevenir la pérdida progresiva de la función renal y reducir la morbilidad y mortalidad asociada (14).

Todos los pacientes (a menos que este contraindicado) deben recibir un antipalúdico (cloroquina o hidroxiclороquina) ante la evidencia de una menor tasa de fracaso terapéutico y recaída (15).

La terapia inmunosupresora de inducción (TI) tradicionalmente consiste en la administración de dosis altas de glucocorticoides (GCC) combinados con un fármaco citotóxico o antiproliferativo a dosis alta para lograr una respuesta rápida. La alta tasa de recaída (35%) justifica la terapia inmunosupresora de mantenimiento (TM) a largo plazo (16). La TI y TM han mejorado la supervivencia de los pacientes con NL del 82% a los 5 años y 74% a los 10 años (17), sin embargo, el 10-30% finalmente progresarán a ERCT (16).

La ciclofosfamida (CFM) un agente alquilante con actividades citotóxicas fue el primer inmunosupresor en mostrar en ensayos controlados ser superior a los corticoesteroides solos o con azatioprina en la supervivencia renal en NL, estableciendo el estándar de oro (18). Se puede administrar por vía oral (VO) o intravenosa (IV), para la vía IV existen dos esquemas: el de dosis estándar (esquema NIH) de 0.5-1 g/m² mensualmente por 6 meses y el de dosis bajas (esquema Euro- lupus) de 500 mg cada 2 semanas por 3 meses, con eficacia similar en ensayos clínicos (19, 20). El inconveniente del uso de la CFM se debe a su toxicidad (cistitis hemorrágica, falla ovárica prematura y desarrollo de malignidades) a dosis acumuladas mayores a 36 g (21), existiendo estrategias para reducirla, como ajuste de la dosis a la tasa de aclaramiento de creatinina y cuenta leucocitaria, además del uso profiláctico de leuprolide en mujeres y testosterona en hombres (14, 22).

El euro-lupus Nephritis trial investigó si la dosis de CFM IV utilizado como TI podría reducirse sin perder eficacia, encontrando que la remisión se logró en el 71% de los pacientes del grupo de dosis baja y el 54% en el grupo de dosis alta, siendo este esquema una alternativa cuando se desea reducir la dosis acumulada de CFM (23).

En un intento por limitar la toxicidad asociada a CFM surgen los esquemas basados en micofenolato de mofetilo (MFM), inmunosupresor derivado del *Penicillium stoloniferum* que inhibe de forma reversible la inosina mono fosfato deshidrogenasa, paso limitante en la síntesis de novo de purinas, resultando en el bloqueo selectivo de los linfocitos B y T con propiedades anti-fibróticas y anti-proliferativas (24).

En el ensayo ALMS, se comparó el TI con MFM a dosis de 3g/día durante 6 meses contra CFM esquema NIH en 370 pacientes con NL, no encontrándose diferencias entre grupos en la tasa de remisión clínica (25). En un análisis post hoc, se demostró la superioridad de MFM en hispanos y raza negra (26).

Un estudio reciente, comparó los esquemas basados en CFM (NIH y euro lupus) y MFM, como TI, observándose remisión global (remisión parcial y completa) a 6 meses del 72.9% con MFM, 71.4% con esquema NIH y 65% con Euro lúpus, concluyéndose que los regímenes basados en MFM y CFM son igualmente efectivos (27).

Existen otros esquemas de tratamientos propuestos para la TI como los inhibidores de la calcineurina (ICN) más esteroide, la combinación de MFM con tacrolimus y prednisona (esquema multitarget), las terapias dirigidas contra las células B como el Rituximab (RTX) y los bloqueadores de la co-estimulación como el Abatacept.

El Tacrolimus más esteroide se ha comparado contra CFM IV, como TI en un ensayo multicéntrico de 61 pacientes chinos con NL proliferativa, sin observar diferencias entre los grupos en la tasa de respuesta clínica a 6 meses (28).

Voclosporina, un nuevo y más potente ICN, fue evaluado en un ensayo clínico de fase II con 256 pacientes que comparó dosis altas (39.5 miligramos 2 veces al día), dosis bajas (23.7 miligramos 2 veces al día) contra placebo durante 48 semanas en combinación con MFM (2 gramos/día) y prednisona a dosis reducción, reportando mayores tasas de remisión completa (RC) a 24 meses en ambas dosis de voclosporina comparados con placebo (29).

El estudio multicéntrico LUNAR comparo la TI con RTX versus placebo, en combinación con MFM y GCC en 114 pacientes con NL clase III y IV, observándose a las 52 semanas de seguimiento mayor incidencia de remisión global (RG) con RTX, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (30), por tanto, no se puede respaldar su uso como TI.

En el ensayo clínico ACCESS, se evaluó la eficacia y seguridad de la combinación de Abatacept con CFM y GCC comparado contra CFM más GCC y placebo, sin demostrar efectos benéficos (31).

La propuesta inicial del uso del esquema Multitarget en la TI como en la TM en NL proviene de un estudio aleatorizado, abierto y multicéntrico que lo comparó (Tacrolimus a dosis de 4 mg/día más MFM 1 g/día y esteroides) versus CFM IV, esquema NIH como TI en 368 pacientes chinos con NL, reportándose a las 24 semanas de seguimiento, un mayor porcentaje de RG (83.5% vs 63.0%) y RC (45.9% vs 25.6%), en una mediana de tiempo mas corta hasta la RC con multitarget contra CFM (32). Una extensión de este ensayo de los pacientes que lograron RC o remisión parcial (RP) a las 24 semanas fueron asignados a recibir TM por 18 meses, los pacientes que habían sido tratados con TM lo prolongaron y, aquellos tratados con CFM recibieron Azatioprina (2 mg/kg/día) más prednisona, sin diferencias significativas en la tasa de RC a los 6, 12 y 18 meses (33).

Un metaanálisis sobre los esquemas disponibles de tratamiento en NL incluyó a 67 estudios con 4791 pacientes y demostró que el TM puede mejorar los resultados del TI en comparación con CFM IV (34).

La guía de la enfermedad renal y mejora de los resultados mundiales (KDIGO) sobre la glomerulonefritis define RC al retorno de la creatinina sérica a los valores previos, acompañada de la reducción en la excreción urinaria de proteínas (uPCR) a < 500 mg/g, y RP como la estabilización (valores +/- 25% del valor previo basal) o mejora de la creatinina sérica pero sin normalización acompañado de la reducción > 50% en la uPCR, si esta se encontraba en rango nefrótico (> 3000 mg/g), la mejora requiere una reducción > 50% en la uPCR y una uPCR < 3000 mg/g (14). Existen varios problemas al utilizar este enfoque clínico como marcador de remisión ya que pueden existir discordancias entre las mediciones clínicas e histológicas (35).

La NL se define como refractaria cuando no se logra al menos RP después de 6- 12 meses (36) o existe empeoramiento tras 3 meses de tratamiento (37). Existen varias estrategias en su manejo como son el cambiando del tratamiento de MFM a CFM o viceversa, considerándose otras alternativas como RTX como terapia adicional, TM o cursos prolongados de CFM IV (35).

La KDIGO define como recaída al aumento en la proteinuria, en la creatinina sérica y/o persistencia de sedimento urinario anormal (hematuria glomerular, cilindros eritrocitarios y acantocitos en orina) después de haberse conseguido la RC o RP y sugiere que esta sea tratada con el esquema de tratamiento inicial, seguida de la TM que fue efectiva para inducir la remisión (14). Sin embargo, en el caso de que la TI inicial haya sido CFM, el mantener dosis acumuladas elevadas supone mayor riesgo de toxicidad.

La falla al tratamiento primario (recaída o refractariedad) se asocia a peores resultados, con supervivencia a 10 años del 95% en quienes logran RC, 76% en RP y 46% en quienes no remiten y supervivencia renal a 10 años del 94% en quienes

logran RC, 45% en RP y del 19% en quienes no remiten. La RP incluso, se asocia a mejores resultados comparado con la falta de respuesta (38).

El esquema multitarget se ha utilizado en NL con falla al tratamiento convencional. En un estudio retrospectivo realizado en coreanos que incluyo a 12 pacientes con NL refractariedad y 17 con recaída tras el tratamiento primario (CFM o MFM), recibieron tratamiento con multitarget como tratamiento de reinducción a la remisión, demostrándose tasas de RG del 53.9% (RC del 15.4% y RP del 38.5%) a los 6 meses, y del 55.5% (RC del 25.9 % y RP del 29.6%) a los 12 meses acompañado de reducción en el uso de esteroides. Por lo tanto, el esquema multitarget puede ser una opción razonable en NL con falla al tratamiento primario para ayudar a lograr una buena respuesta renal y reducir el uso de esteroides (39).

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de cohorte retrospectivo en la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”. Los datos fueron obtenidos de los expedientes clínicos de los pacientes con NL con falla a dos esquemas, que recibieron tratamiento de inducción a la remisión con esquema multitarget, durante el periodo comprendido entre enero de 2014 y diciembre 2018.

Los criterios de inclusión fueron: edad mayor de 18 años con NL clases III, IV, V o clases mixtas (III + V, IV + V) que hayan recibido esquema multitarget como tratamiento de inducción tras falla a dos esquemas (CFM y MFM), de ambos géneros, con creatinina sérica < 1.4mg/dl. Los criterios de exclusión fueron: Pacientes con NL clases I, II o VI; clases III, IV, V ó clases mixtas (III + V, IV+ V) que hayan recibido previamente un solo esquema de tratamiento y creatinina sérica > 1.4mg/.

En todos los casos, se recabaron datos demográficos (género, peso, talla, índice de masa corporal), clínicos (síndrome nefrológico, puntuación SLEDAI, tratamientos recibidos previamente, antecedentes de comorbilidades como hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus 2 u otras), histológicos (clase histológica, presencia de semilunas, grado de fibrosis y atrofia tubulointersticiales e índice de actividad y cronicidad) al inicio del tratamiento multitarget, y bioquímicos: séricos (creatinina, albúmina, anticuerpos anti DNA y niveles de complemento C3 y C4) y urinarios (depuración de creatinina y determinación de proteinuria en orina de 24 horas, estudio de sedimento urinario) basal, a los 3, 6 y 12 meses del inicio del tratamiento multitarget, con cálculo de tasa de filtrado glomerular (TFG) con fórmula de CKD EPI en mismo periodo.

Se asignaron dos grupos con base en la presencia o no de respuesta terapéutica (RC o RP), de acuerdo a los criterios de la KDIGO para realizar el análisis

comparativo y se evaluaron como potenciales factores asociados a falla terapéutica los siguientes: 1) Comorbilidades, 2) Parámetros bioquímicos al inicio del tratamiento con multitarget (creatinina y albúmina sérica, niveles de anti- DNA y complemento C3 y C4, proteinuria y sedimento urinario) y, 3) Características histológicas (clase, grado de fibrosis y atrofia tubulointersticiales, presencia de semilunas e índice de actividad y cronicidad).

La evaluación de las características clínicas y demográficas se realizó con estadística descriptiva y se presentaron como medias con rango intercuartil (RIC) y porcentajes.

Se identificaron grupos con y sin respuesta para el análisis de diferencia de medias con t de student para variables cuantitativas y chi cuadrada para variables categóricas. Se analizó la fuerza de asociación entre factores de riesgo y desenlaces principales mediante cálculo de Odds Ratio (OR) con intervalo de confianza (IC) del 95%. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. Se utilizó el software SPSS Versión 25.

RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre enero 2014 y diciembre 2018 se estudió a un total de 48 expedientes de pacientes con Nefritis lúpica que recibieron tratamiento de reinducción a la remisión con esquema multitarget tras falla terapéutica a 2 esquemas de tratamiento convencional, de los cuales 32 cumplían con los criterios de inclusión establecidos en el protocolo de estudio (Esquema 1).

Características basales de los pacientes (Tabla 1).

Al momento del inicio del tratamiento con esquema multitarget, la edad media de los pacientes fue 34 (30- 34) años, con predominio del género femenino (28 casos, 87.5%). El tiempo promedio de evolución de la nefritis lúpica fue 3.1 (2.3- 3.9) años y la puntuación SLEDAI de 21 (18-23) puntos.

Las comorbilidades más frecuentemente detectadas fueron la hipertensión arterial sistémica (15 casos, 47%), seguidas del hipotiroidismo (4 casos, 12.5%), síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (3 casos, 9.4%) y diabetes mellitus 2 (2 casos, 6.3%). La mayoría de los sujetos de estudio presentaron un índice de masa corporal de más de 25kg/m², los cuales se distribuyeron en sobrepeso (11 casos, 34.3%) y obesidad (8 casos, 25%).

Las características bioquímicas basales al inicio del tratamiento multitarget fueron: creatinina sérica 0.88 (0.75- 0.95) mg/dl, albúmina sérica 3.3 (3.08- 3.56) mg/dl, proteinuria 4.07 (3.24- 4.89) g/24 hrs.

La mayoría de los sujetos de estudio tenían TFG > 60 ml/min/1.73m²sc, los cuales se distribuyeron en TFG > 90 ml/min/1.73m²sc (21 casos, 78.9%), 60- 89 ml/min/1.73m²sc (5 casos, 15.6%) y TFG 30- 59 ml/min/1.73m²sc (6 casos, 18.8%). Dentro de los parámetros inmunológicos, 9 pacientes presentaban hipocomplementemia tanto de C3 y C4 (28%), 11 pacientes presentaban positividad de anticuerpos anti-DNA (34%) y 8 pacientes presentaron anticuerpos ANCA positivos (25%).

Las características histológicas basales al inicio del tratamiento multitarget fueron: la clase histológica más frecuente fue la IV (16 casos, 50%), seguida de la clase V (7 casos, 21.9%), III (3 casos, 9.4%), III + V (3 casos, 9.4%) y IV+ V (3 casos, 9.4%). Sólo 8 pacientes presentaban semilunas en el estudio histológico, 2 casos semilunas celulares (6.2%), 3 casos fibrocelulares (9.4%) y 3 casos fibrosas (9.4%). El índice de actividad patológica promedio fue de 6 (4-7) y el índice de cronicidad de 5 (4- 7).

Del total de 32 pacientes, 16 (50%) tenían el antecedente de refractariedad y otros 16 (50%) de recaída.

Al momento de recibir el esquema multitarget 28 (87.5%) pacientes se encontraban en tratamiento con antagonistas de la angiotensina II, 22 pacientes (68.8%) con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, 18 (56.3%) en tratamiento con doble bloqueo del sistema renina angiotensina, 28 (87.5%) en tratamiento con cloroquina y 3 (9.4%) con estatinas.

Respuesta terapéutica

Del total de 32 pacientes que se incluyeron, 19 pacientes (59.4%) presentaron alguna modalidad de respuesta terapéutica (RC o RP, Figura 1), 14 (45.2%) con RP y 5 (16.1%) RC (Figura 2). Se identificaron diferencias en la respuesta terapéutica entre las clases histológicas, con mejor respuesta terapéutica en la clase mixta III + V (3 de 3 casos, 100%), seguidos de la clase V (5 de 7 casos, 71.4%), clase III (2 de 3 casos, 66.7%), clase IV (8 de 16, 50%) y clase IV + V (1 de 3, 33.3%) (Gráfica 1). Así mismo, se documentó mejor respuesta terapéutica (66.7%) entre los pacientes que prolongaron el tratamiento con esquema multitarget a más de 12 meses (Gráfica 2).

Parámetros bioquímicos durante el tratamiento.

Durante el tratamiento los pacientes que con respuesta terapéutica mostraron una reducción progresiva en la proteinuria, con una diferencia de cifras medias entre los

grupos con y sin respuesta, estadísticamente significativa ($p= 0.004$), a partir del tercer mes manteniéndose en valores de $1.2 \text{ g/día} \pm 0.1$ hasta el mes 12 de tratamiento (Gráfica 3), asimismo, la albúmina sérica mostró un aumento progresivo ($p= 0.002$) a partir del sexto mes ($3.8 \pm 0.12 \text{ mg/dl}$) hasta el mes 12 de tratamiento. La función renal presentó una tendencia a la baja, tanto en pacientes respondedores como no respondedores, sin embargo, entre los respondedores nunca fue menor a $90 \text{ ml/min/1.73m}^2\text{sc}$, con una disminución en la TFG entre los pacientes no respondedores $< 80 \text{ ml/min/1.73m}^2\text{sc}$ a partir del sexto mes con diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.004$) (Gráfica 4).

El comportamiento de los parámetros inmunológicos documentó la negativización de los anticuerpos anti-DNA en todos los pacientes desde el inicio, no existiendo diferencias estadísticamente significativas (Gráfica 5). Los niveles de complemento sérico tanto de C3 y C4 se mantuvieron en valores normales desde antes y hasta los 12 meses del tratamiento (Gráfica 6).

Los niveles séricos de Tacrolimus se mantuvieron a lo largo del estudio en valores de $4.4 \pm 0.6 \text{ ng/ml}$ (Gráfica 7). La dosis media diaria de prednisona se fue reduciendo de forma progresiva hasta los 12 meses, siendo de 6.9 mg/día en los pacientes que mostraron respuesta terapéutica con esquema multitarget comparado con dosis de 10.4 mg/día en los no respondedores ($p= 0.002$) (Gráfica 8). La dosis media de MFM se mantuvo a lo largo del tratamiento en $1.7 \pm 0.3 \text{ g/día}$.

Efectos adversos

Solo 8 pacientes (25%) presentaron efectos adversos relacionados al uso del esquema multitarget, siendo el más frecuente el aumento de creatinina sérica (6 casos, 18.75%), seguido de efectos gastrointestinales (2 casos, 6.25%).

Factores asociados a no respuesta a esquema Multitarget

Se realizó análisis bivariado para las variables de interés y se encontró asociación estadísticamente significativa entre la no respuesta con la presencia de

leucoeritrocituria al inicio del tratamiento multitarget ($p= 0.05$), la creatinina sérica al inicio > 1 mg/dl ($p= 0.03$) y TFG < 60 ml/min/1.73 m²sc (Tabla 2), y, al realizar el un análisis multivariado, la presencia de leucoeritrocituria ($p=0.026$) mantuvo esa consistencia (Tabla 4). De manera contrastante, tanto en un análisis bivariado como multivariado, se encontró asociación estadísticamente significativa entre la presencia de proliferación endocapilar en el estudio histopatológico y respuesta terapéutica (0.031) (Tabla 3 y 4).

DISCUSIÓN

Aunque las terapias convencionales han mejorado los resultados renales y prolongan la supervivencia en pacientes con LES y NL, no todos los pacientes muestran una respuesta adecuada a las terapias convencionales actuales.

La falla al tratamiento primario (recaída o refractariedad) en NL se asocia a peores resultados, con supervivencia a 10 años del 95% en quienes logran RC, 76% en RP y 46% en quienes no logran remisión, y supervivencia renal a 10 años del 94% en quienes logran RC, 45% en RP y del 19% en quienes no logran remisión. Por lo que incluso la RP se asocia a mejor resultado comparado con ninguna remisión (38).

Se han evaluado múltiples opciones terapéuticas en el manejo de NL con falla terapéutica, las cuales dependerán del tipo falla. En el caso de refractariedad, existen varias estrategias en su manejo como son el cambio del tratamiento de MFM a CFM o viceversa, considerándose otras alternativas como RTX como terapia adicional, esquema Multitarget, cursos prolongados de CFM IV, tratamiento con inmunoglobulina IV y plasmaféresis, y, recientemente tratamiento biológico como Belimumab (35). En el caso de recaída se ha sugerido sea tratada con el esquema de tratamiento inicial, seguida de la TM que fue efectiva para inducir la remisión (14), sin embargo, en caso de no responder a este manejo se puede valorar alternativas terapéuticas similares a las utilizadas en caso de refractariedad, incluido el uso de esquema multitarget.

La mayor parte de la evidencia acerca del uso del esquema multitarget en paciente con NL con falla al tratamiento convencional procede de series de casos y estudios retrospectivos, con un número pequeño de pacientes y en población asiática, en la que se ha utilizado tanto la combinación de Ciclosporina más MFM (40) y prednisona, y combinación de Tacrolimus más MFM y prednisona. En el caso de nuestro estudio se evaluó esta opción.

Choi C 2018 (39), evaluó una cohorte retrospectiva de 29 pacientes coreanos con NL (clases III, IV y V) y falla terapéutica a esquemas de tratamiento convencional con MFM y/o CFM, que recibieron tratamiento con esquema Multitarget a base de Tacrolimus más MFM y prednisona como reinducción a la remisión, en el que 17 pacientes tenían antecedentes de recaída y 12 con refractariedad, reportándose a los 12 meses tasas RG del 55.5%, RC del 25.9 % y RP del 29.6%, esto acompañándose del beneficio de la reducción en el uso de esteroides y mejoría discreta en los niveles de complemento sérico (39).

Para el caso del presente estudio, se reportaron RG a 12 meses del 59.4%, con RC del 16.1% y RP del 45.2%, resultados similares a los reportados en estudios en población asiática.

Liu Z 2015 (32), en un estudio multicéntrico, abierto y aleatorizado, que evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento con Multitarget a base de Tacrolimus más MFM y prednisona comparado con CFM IV como TI, demostró una tasa de RC a 24 semanas del 45.9% en grupo de tratamiento con multitarget versus el 25.6% con CFM, asimismo demostró diferencias entre las clases histológicas en la tasa de respuesta, con mayores diferencias porcentuales en la tasa de RC en las clases histológicas IV, V y V + IV. En el caso de NL con falla terapéutica a esquemas convencionales tratados con esquema multitarget, no se cuenta con el reporte de la diferencia en la tasa de respuesta entre clases histológicas. En el presente estudio se demostró una mayor frecuencia de respuesta terapéutica (RC y RP) en las clases histológicas III + V (100%), seguidas de la clase V (71.4%) y la clase III (66.7%), siendo la de menor respuesta la clase IV + V (33.3%).

Hernández, 2014 (41), analizó a una cohorte retrospectiva de 168 pacientes con NL que habían recibido TI con esquemas convencionales y con seguimiento de 2 años, en un análisis multivariado encontró que la edad > 25 años y la microhematuria eran factores asociados a respuesta terapéutica al tratamiento convencional, mientras que una depuración de creatinina < 30 ml/mi/1.73m²sc a los 12 meses se asoció a

pobre respuesta. Nuestra población muestra coincidencias relevantes ya que la presencia de sedimento urinario nefrítico, se asoció a pobre respuesta con esquema multitarget (OR 9.7, $p= 0.026$), y, por el contrario, la presencia de proliferación endocapilar se asoció con adecuada respuesta terapéutica (OR 0.05, $p 0.03$). Lo anterior posiblemente se explica por el hecho de que la presencia de sedimento urinario activo, puede indicar la persistencia actividad inmunológica a nivel renal.

En nuestro estudio, los pacientes que mostraron respuesta al esquema con Multitarget, registraron una reducción de la proteinuria a valores subnefróticos desde el primer mes de tratamiento, con reducción $> 60\%$ respecto del valor basal, y función renal normal estable durante el tratamiento y hasta los 12 meses. A nivel inmunológico, solo aproximadamente un tercio de los pacientes presentaban hipocomplementemia y anticuerpos anti- DNA positivos al inicio del tratamiento, probablemente esto se deba a que estos pacientes se encontraban en el curso de tratamiento con MFM como TM y se agregó Tacrolimus como terapia aditiva, para establecer el esquema multitarget, aún así, durante el curso del tratamiento el complemento sérico presentó una tendencia a la normalización en la mayoría de casos y a negativizar los anticuerpos anti-DNA. Lo anterior demuestra un efecto mayor sobre el nivel de la proteinuria que inmunitario, lo cual coincide con el planteamiento de estudios previos sobre el posible efecto antiproteinúrico como el principal de los ICN, al estabilizar el citoesqueleto de actina de los podocitos (42).

De acuerdo con Choi C, en 2018 (39), nuestro estudio ha mostrado que entre los pacientes que respondieron al tratamiento con esquema multitarget fue posible una reducción progresiva de esteroides hasta < 10 mg/día a los 6 meses de tratamiento, manteniendo la dosis de MFM en promedio 2 g/día y tacrolimus con niveles séricos entre 4-5 ng/ml, lo cual probablemente explique la frecuencia baja de efectos adversos nuestro estudio.

CONCLUSIONES

El tratamiento con esquema multitarget es una opción razonablemente útil en poblaciones con fracaso terapéutico a esquemas primarios, especialmente cuando la actividad inmunológica residual es débil y la función renal conservada.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Dorner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2019;393(10188):2344–2358.
- 2.- Davidson A. What is damaging the kidney in lupus nephritis?. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12(3):143–153.
- 3.- Almani S, Meara A, Rovin B. Update on Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(5):825- 835.
- 4.- Banchereau R, Hong S, Cantarel B, Baldwin N, Baisch J, Edens M et al. Personalized Immunomonitoring Uncovers Molecular Networks that Stratify Lupus Patients. *Cell* 2016;165(3):551–565.
- 5.- Villanueva E, Yalavarthi S, Berthier C, Hodgins J, Khandpur R, Lin A et al. Netting Neutrophils Induce Endothelial Damage, Infiltrate Tissues and Expose Immunostimulatory Molecules in Systemic Lupus Erythematosus. *J Immunol* 2011;187(1):538-552.
- 6.-Birmingham D, Bitter J, Ndukwe E, Dials S, Gullo T, Conroy S et al. Relationship of Circulating Anti-C3b and Anti-C1q IgG to Lupus Nephritis and Its Flare. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;11(1):47–53.
- 7.- Pang Y, Yang X, Song Y, Yu F, Zhao MH. Anti-C1q autoantibodies from active lupus nephritis patients could inhibit the clearance of apoptotic cells and complement classical pathway activation mediated by C1q in vitro. *Immunobiology* 2014;219(2):980–989.
- 8.- Ortega L, Schultz D, Lenza O, Pardo V, Contreras G. Review: Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions. *Lupus* 2010;19(5):557-574.
- 9.- Stine L, Siedner M, Lin J, Hass M, Parekh H, Petri M et al. Renal Biopsy in Lupus Patients with Low Levels of Proteinuria. *J Rheumatol* 2007;34(2):332-335.
- 10.- Yu F, Haas M, Glassock R, Zhao M. Redefining lupus nephritis: clinical implications of pathophysiologic subtypes. *Nat Rev Nephrol* 2017;13(8):483–495.

- 11.- Weening J, D'Agati V, Schwartz M, Seshan S, Alpers C, Appel G et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004;65(2):521–530.
- 12.- Bajema I, Wilhelmus S, Alpers C, Brujin J, Colvin R, Cook H et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int* 2018;93(4):789–796.
- 13.- Mok C. Biomarkers for Lupus Nephritis: A Critical Appraisal. *J Biomed Biotechnol* 2010;2010:1-11.
- 14.- Eknoyan G, Lameire N and KDIGO Co-Chairs. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012;2(2):139-274.
- 15.- Dall'Era M, Levesque V, Solomons N, Truman M, Wofsy D. Identification of clinical and serological factors during induction treatment of lupus nephritis that are associated with renal outcome. *Lupus Sci Med* 2015;2(1):1-10.
- 16.- Houssiau F. Toward Better Treatment for Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2011;365(20):1929-1930.
- 17.- Ginzler E, Bollet A, Friedman E. The natural history and response to therapy of lupus nephritis. *Annu Rev Med* 1980;31:463–487.
- 18.- Boumpas D, Austin H, Vaughn E et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992;340(8822):741–745.
- 19.- McKinley A, Park E, Spetie D, Hackshaw K, Nagaraja S, Hebert L et al. Oral cyclophosphamide for lupus glomerulonephritis: an underused therapeutic option. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(11):1754-1760.
- 20.- Houssiau F, Vasconcelos C, D'Cruz D 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(1):61–64.
- 21.- Faurschou M, Sorensen IJ, Mellekjær L et al. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol* 2008;35(1):100–105.

- 22.- Haubitz M, Bohnenstengel F, Brunkhorst R et al. Cyclophosphamide pharmacokinetics and dose requirements in patients with renal insufficiency. *Kidney Int* 2002;61(4):1495–1501.
- 23.- Houssiau F, Vasconcelos C, D’Cruz D. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: The Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* 2002; 46 (8): 2121– 2131.
- 24.- Waldman M, Appel G. Update on the treatment of lupus nephritis. *Kidney Int* 2006;70(8):1403–1412.
- 25.- Appel G, Contreras G, Dooley M, Ginzler E, Isenberg D, Jayne D et al. Aspreva Lupus Management Study Group: Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(5):1103–1112.
- 26.- Isenberg D, Appel G, Contreras G, Dooley M, Ginzler M, Jayne D et al. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(1):128-140.
- 27.- Sahay M, Saivani Y, Ismal K, Vali PS. Mycophenolate versus Cyclophosphamide for Lupus Nephritis. *Indian J Nephrol.* 2018; 28 (1): 35– 40.
- 28.- Chen W, Tang X, Liu Q, Chen W, Fu P, Liu F et al. Short-term outcomes of induction therapy with tacrolimus versus cyclophosphamide for active lupus nephritis: A multicenter randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2011;57(2):235-244.
- 29.- Rovin B, Solomons N, Pendergraft W, Dooley M, Tumlin J, Romero J et al. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int* 2019;95(1):219-231.
- 30.- Rovin B, Furie R, Latinis K, Looney R, Fervenza F, Sanchez J et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: The Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012;64(4):1215-1226.
- 31.- ACCESS Trial Group. Treatment of lupus nephritis with abatacept: the Abatacept and Cyclophosphamide Combination Efficacy and Safety Study. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(11):3096-3104.

- 32.- Liu Z, Zhang H, Liu Z, Xing C, Fu P, Ni Z et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015;162(1):18-26.
- 33.- Zhang H, Liu Z, Zhou M, Liu Z, Chen J, Xing C et al. Multitarget Therapy for Maintenance Treatment of Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(12):3671-3678.
- 34.- Tunnicliffe D, Palmer S, Henderson L, Masson P, Craig J, Tong A et al. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018;6(6):1-285.
- 35.- Yo J, Barbour T, Nicholls K. Management of refractory lupus nephritis: challenges and solutions. *Open Access Rheumatol* 2019;11:179–188.
- 36.- Gordon C, Jayne D, Pusey C, et al. European consensus statement on the terminology used in the management of lupus glomerulonephritis. *Lupus* 2009;18(3):257–263.
- 37.- Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(6):797–808.
- 38.- Chen Y, Korbet S, Katz R, Schwartz M, Lewis E. Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(1):46–53.
- 39.- Choi C, Won S, Bae S. Outcomes of multitarget therapy using mycophenolate mofetil and tacrolimus for refractory or relapsing lupus nephritis. *Lupus* 2018;27(6):1007-1011.
- 40.- Jesus D, Rodrigues M, da Silva J, Inés L. Multitarget therapy of mycophenolate mofetil and cyclosporine A for induction treatment of refractory lupus nephritis. *Lupus* 2018;27(8):1358-1362.
- 41.- Hernandez D, Reyes C, Angeles U, Jara L, Saavedra M. Predictores de respuesta al tratamiento en pacientes con nefritis lúpica. *Reumatol Clin* 2014;10(3):164–169.
- 42.- Spurney R. Non-immunologic actions of calcineurin inhibitors in proteinuric kidney diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014;5:181.

Anexos

Esquema 1. Población de estudio.

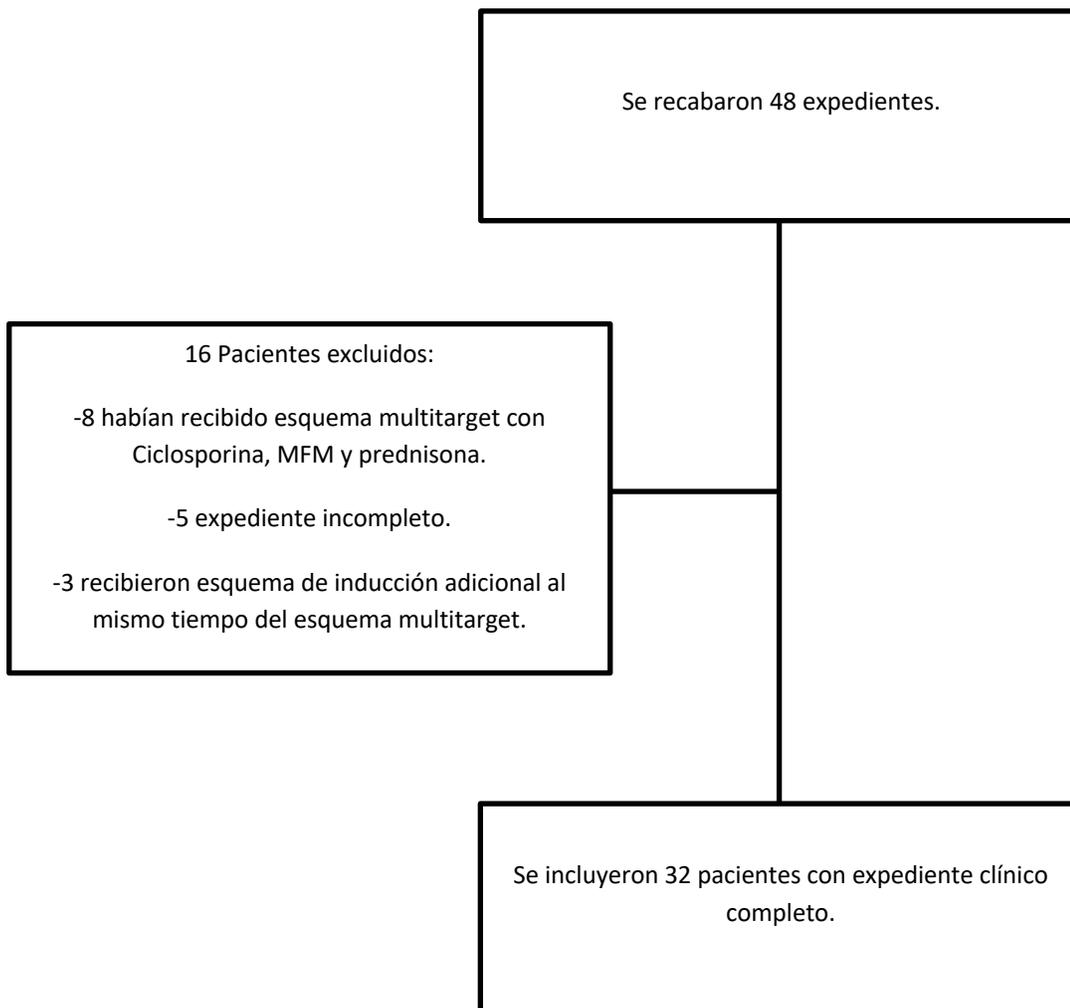


Tabla 1. Características demográficas.

| | Media (RIC) | Porcentaje % (N) |
|---|-------------------|---|
| Edad a la inclusión (años) | 34 (30- 38) | |
| Sexo: Femenino Masculino | | 87.5 (28) 12.5 (4) |
| Duración de la NL (años) | 3.1 (2.3- 3.9) | |
| SLEDAI2K | 21 (18- 23) | |
| Clasificación patológica: Clase III Clase IV Clase V Clase III + V Clase IV + V | | 9.3 (3) 50 (16) 21.9 (7) 9.3 (3) 9.3 (3) |
| Índice de actividad patológica | 6 (4- 7) | |
| Índice de cronicidad patológica | 5.29 (3.54- 7.03) | |
| Semilunas: Celulares Fibrocelulares Fibrosas | | 6.2 (2) 9.3 (3) 9.3 (3) |
| Proliferación endocapilar, n (%) | | 40.6 (13) |
| Proteinuria (g/d) | 4.07 (3.24- 4.89) | |
| Albúmina sérica (g/dl) | 3.3 (3.08- 3.56) | |
| Creatinina sérica (mg/dl) | 0.88 (0.75- 0.95) | |
| TFG, n (%) >90 ml/min/1.73m ² 60-89 ml/min/1.73m ² 30- 59 ml/min/1.73m ² | | 65.6 (21) 15.6 (5) 18.8 (6) |
| Comorbilidades, n (%) Hipertensión Diabetes tipo 2 Hipotiroidismo Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos | | 46.8 (15) 6.2 (2) 12.5 (4) 9.3 (3) |
| Anti-dsDNA positivo, n (%) | | 34.3 (11) |
| ANCA positivo, n (%) | | 25 (8) |
| Hipocomplementemia, n (%): C3 C4 | | 28.1 (9) 28.1 (9) |
| Tipo de falla terapéutica a esquemas previos, n (%) Refractariedad Recaída | | 50 (16) 50 (16) |
| Tratamiento no inmunosupresor al inicio de multitarget: -IECAS. -ARAI. -Doble bloqueo de SRAA -Estatinas. -Cloroquina. | | 68.7 (22) 87.5 (28) 56.2 (18) 9.3 (3) 87.5 (28) |

Tabla 2. No Respuesta y variables clínicas- Análisis Bivariado.

| | OR | IC 95% | p |
|---|--------------|---------------------|-------------|
| Proteinuria < 3.5 gr/día | 0.56 | 0.13- 2.36 | 0.43 |
| Proteinuria > 3.5 gr/día | 1.77 | 0.42- 7.46 | 0.43 |
| Hematuria | 2.9 | 0.43- 20.85 | 0.26 |
| Leucocituria | 6.2 | 1.96- 40.5 | 0.05 |
| Creatinina sérica <1mg/dl | 0.13 | 0.22- 0.85 | 0.03 |
| Creatinina sérica 1- 1.4mg/dl | 7.28 | 1.17- 45.25 | 0.03 |
| TFG > 90ml/min/1.73m ² sc | 0.22 | 0.048- 1.07 | 0.06 |
| TFG 60-89 ml/min/1.73m ² sc | 0.97 | 0.13- 6.79 | 0.97 |
| TFG 30-59 ml/min/1.73m²sc | 10.62 | 1.05- 106.57 | 0.04 |
| Albúmina sérica < 3.4 g/dl | 0.84 | 0.20- 3.51 | 0.82 |
| Albúmina sérica > 3.5 g/dl | 1.17 | 0.28- 4.87 | 0.82 |
| C3 < 80 | 1.15 | 0.24- 5.53 | 0.85 |
| C3 > 81 | 0.86 | 0.81- 4.41 | 0.85 |
| C4 < 10 | 2.18 | 0.45- 10.57 | 0.33 |
| C4 > 11 | 0.45 | 0.095- 2.21 | 0.33 |
| ANCA al debut | 0.22 | 0.029- 1.70 | 0.14 |
| Anti DNA <20 Q o < 200 ELISA | 0.53 | 0.11- 2.42 | 0.41 |
| Anti DNA >20 Q o > 200 ELISA | 1.88 | 0.41- 8.61 | 0.41 |

Tabla 3. No Respuesta y variables histológicas- Análisis Bivariado.

| | OR | IC 95% | p |
|----------------------------------|-------------|------------------|-------------|
| Clase histológica III | 0.7 | 0.057- 8.73 | 0.78 |
| Clase histológica IV | 2.2 | 0.52- 9.29 | 0.28 |
| Clase histológica V | 0.5 | 0.082- 3.14 | 0.46 |
| Clase histológica III + V | 0.1 | 0.1-1.10 | 0.99 |
| Clase histológica IV + V | 3.2 | 0.26- 40.46 | 0.35 |
| Índice de actividad <6 | 7.5 | 0.75- 74.15 | 0.08 |
| Índice de actividad >7 | 0.13 | 0.01- 1.31 | 0.08 |
| Índice de cronicidad <6 | 0.2 | 0.016- 2.57 | 0.21 |
| Índice de cronicidad >7 | 5 | 0.38- 64.38 | 0.21 |
| IFTA GI (< 25%) | 0.32 | 0.055- 1.84 | 0.20 |
| IFTA GII (25- 50%) | 1.25 | 0.20- 7.61 | 0.80 |
| IFTA GIII (>50%) | 3.2 | 0- 32 | 0.99 |
| Proliferación endocapilar | 0.12 | 0.15-0.96 | 0.04 |
| Semilunas fibrocelulares | 0.71 | 0.54- 9.49 | 0.79 |

Tabla 4. No Respuesta y variables Clínicas-histológicas- Análisis Multivariado.

| | OR | IC 95% | p |
|--|--------------|---------------------|--------------|
| Leucocituria | 9.7 | 1.30- 73.12 | 0.026 |
| Creatinina sérica <1mg/dl | 0.11 | 0.007- 1.76 | 0.11 |
| Creatinina sérica 1- 1.4mg/dl | 0.65 | 0.028- 14.93 | 0.78 |
| TFG 30-59 ml/min/1.73m ² sc | 15.86 | 0.32- 770.12 | 0.16 |
| Proliferación endocapilar | 0.057 | 0.004- 0.774 | 0.031 |

Figura 1. Respuesta terapéutica.

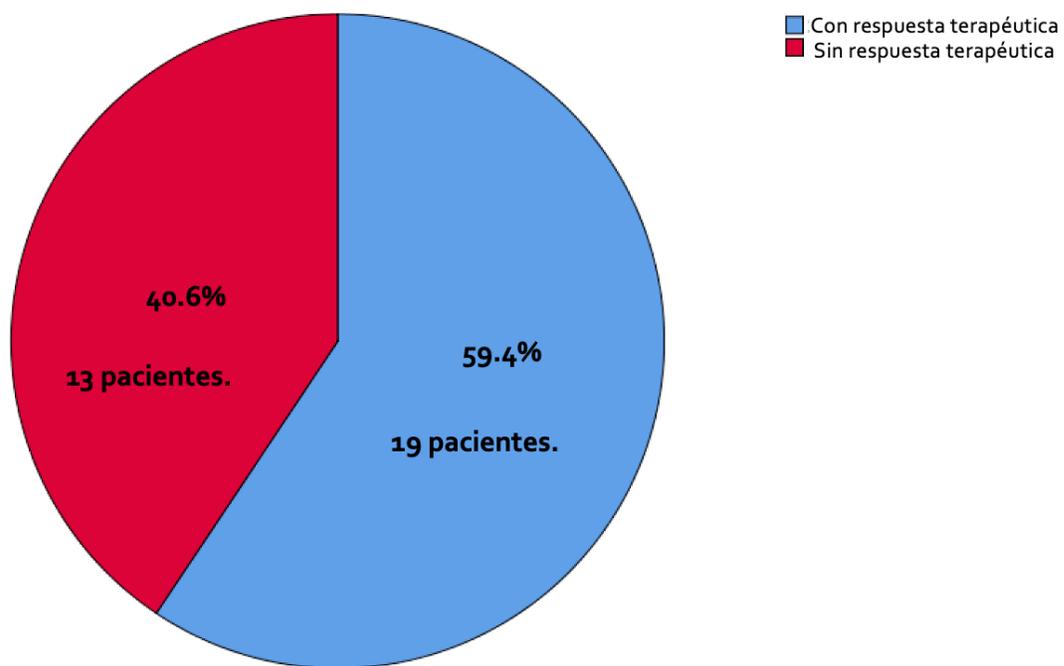


Figura 2. Tipo de respuesta terapéutica.

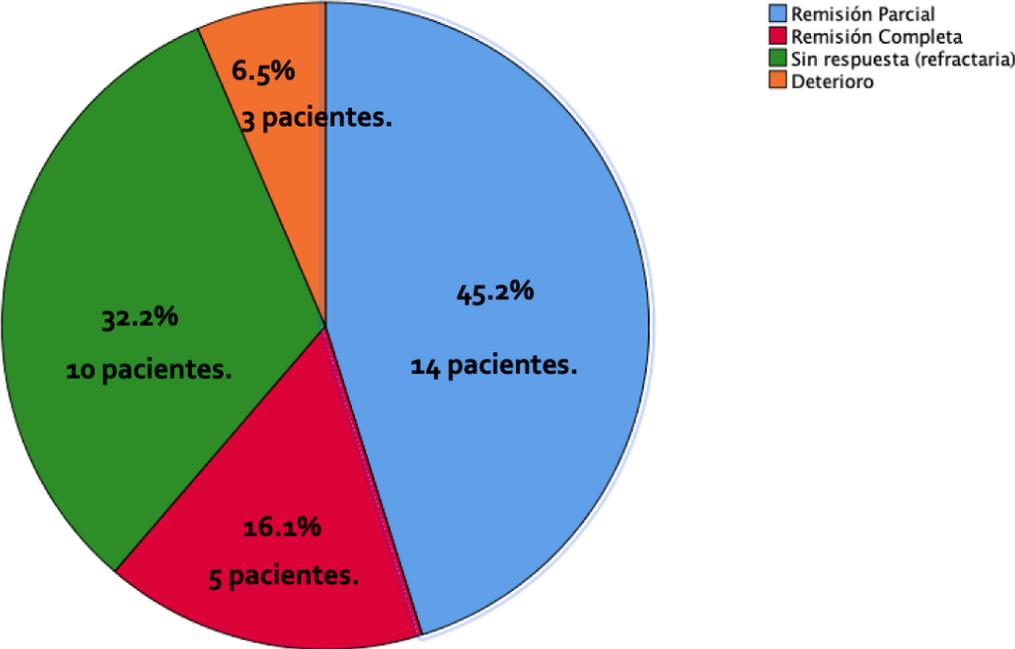
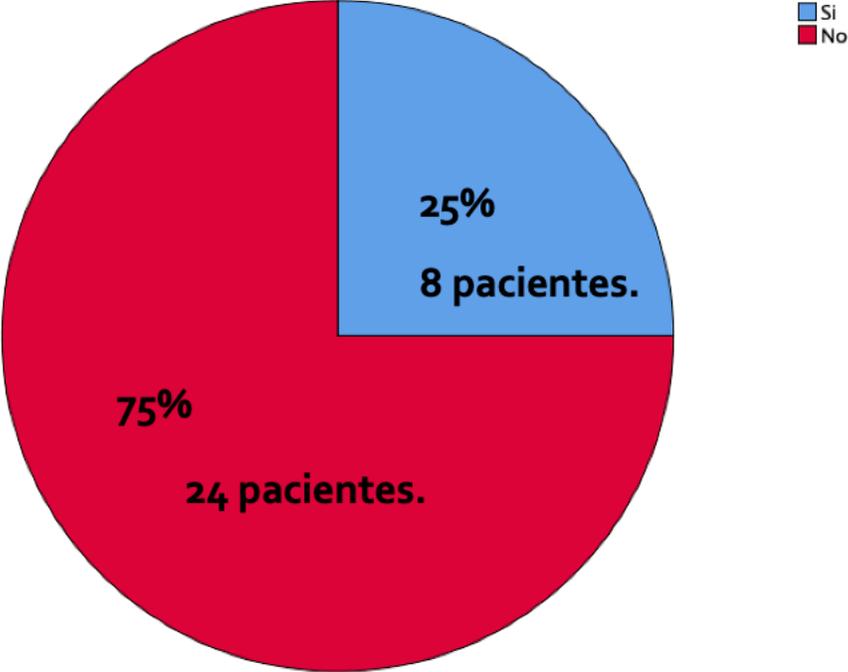
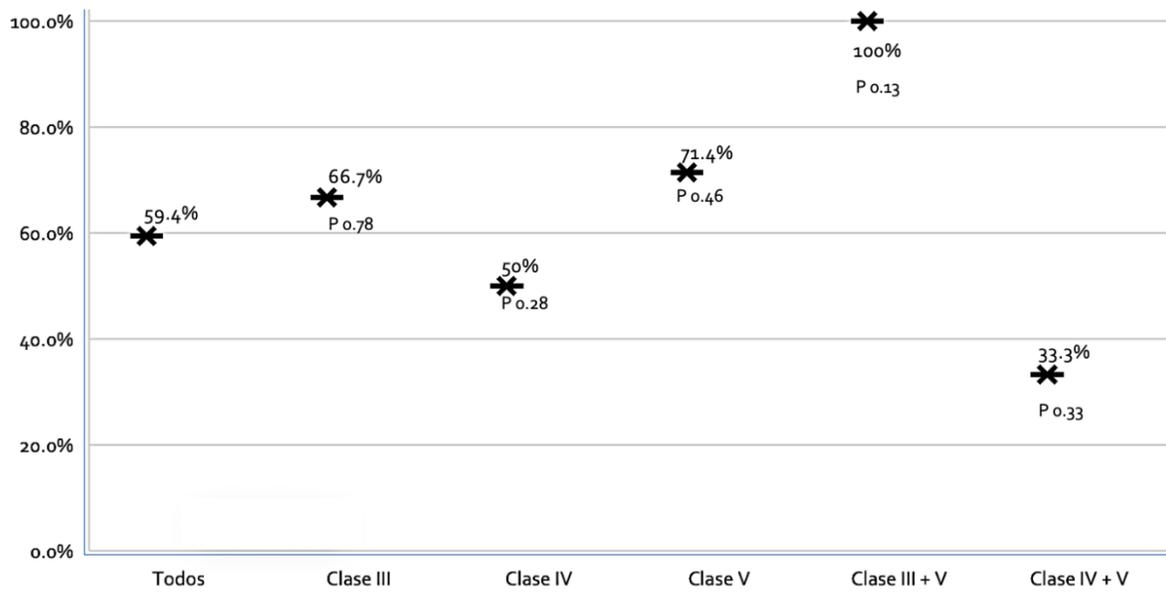


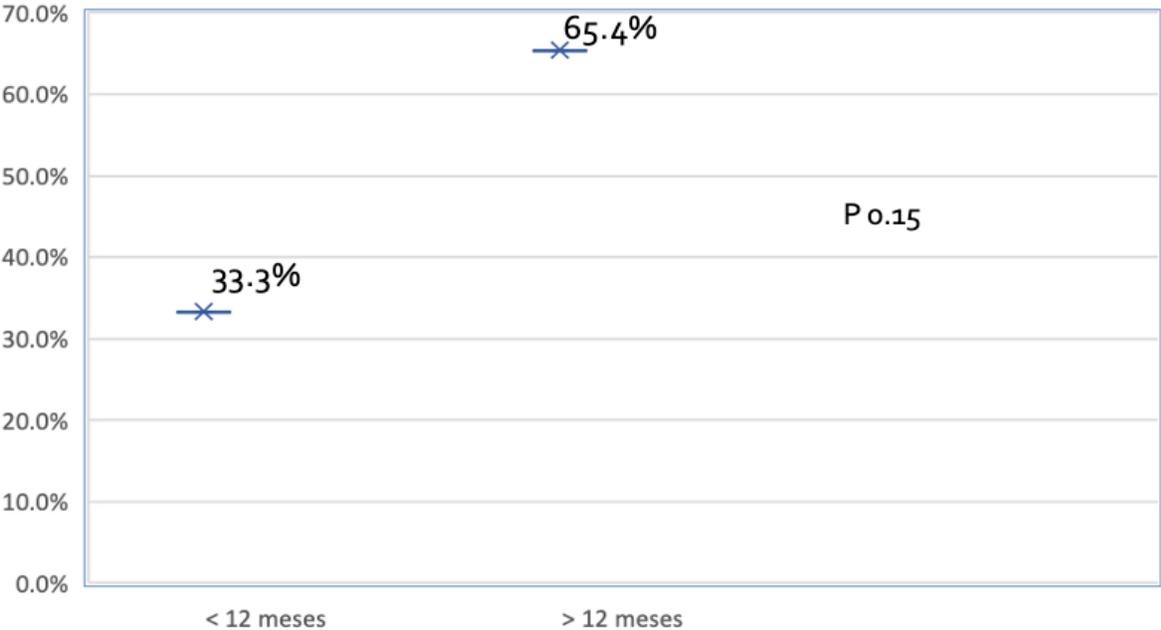
Figura 3. Efectos adversos.



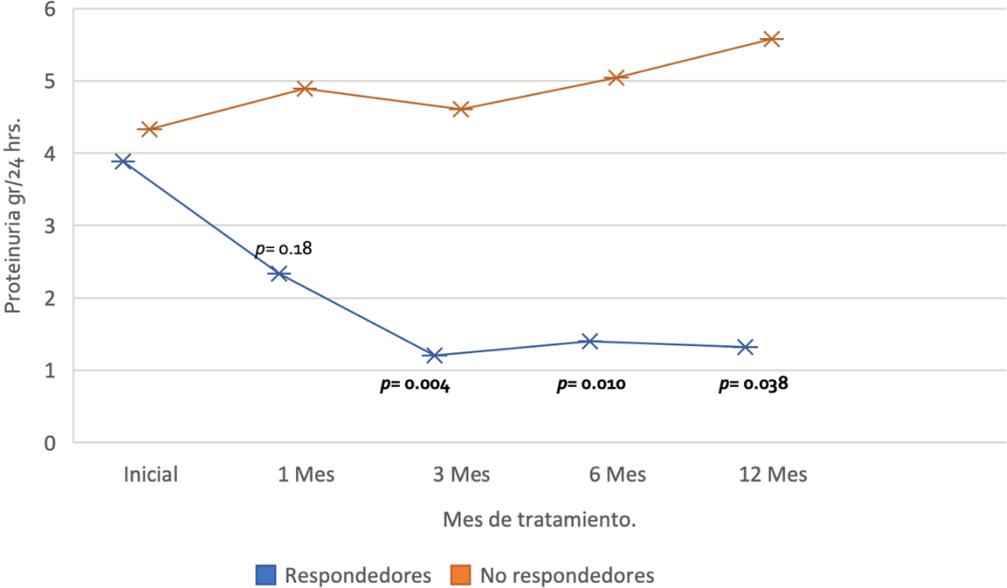
Gráfica 1. Respuesta terapéutica y clases histológicas.



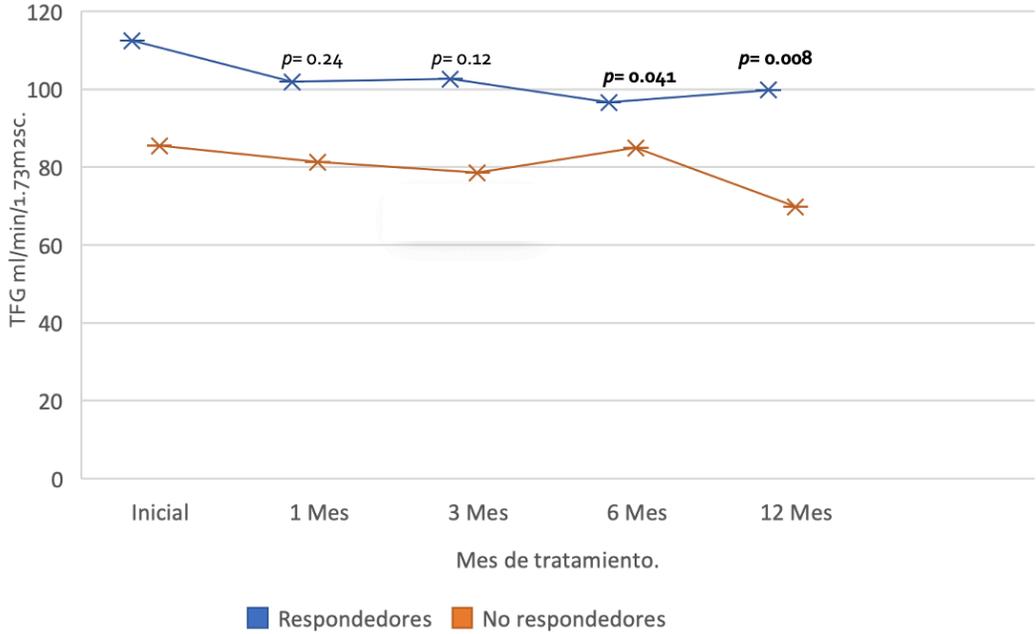
Gráfica 2. Respuesta terapéutica y duración de tratamiento Multitarget.



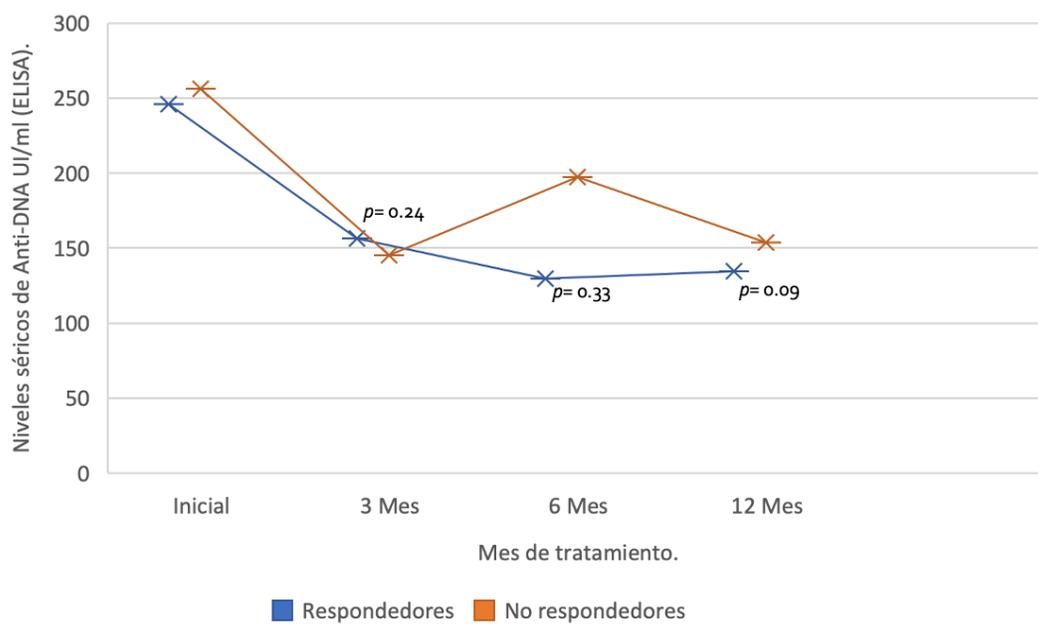
Gráfica 3. Proteinuria durante el tratamiento.



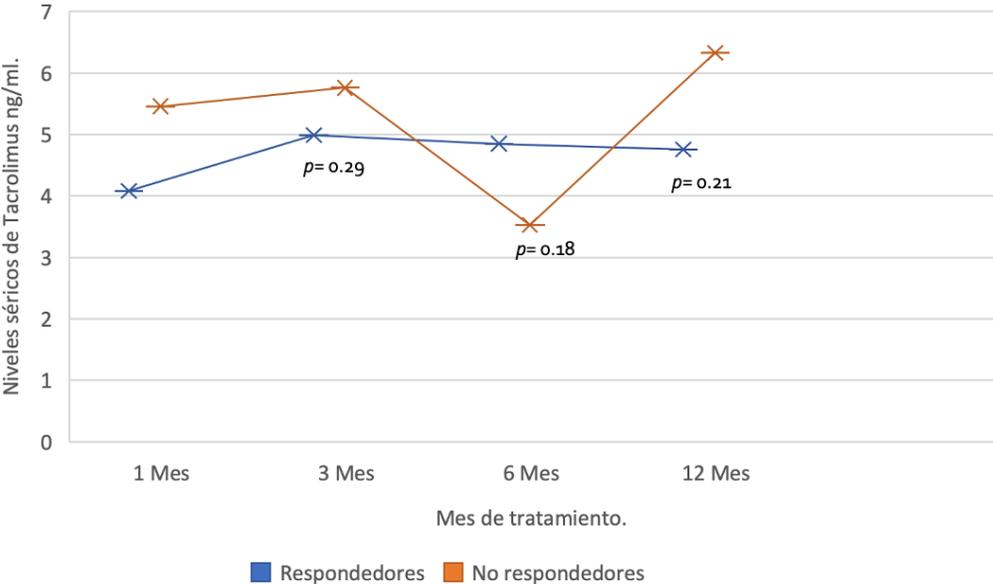
Gráfica 4. Tasa de filtrado glomerular durante el tratamiento.



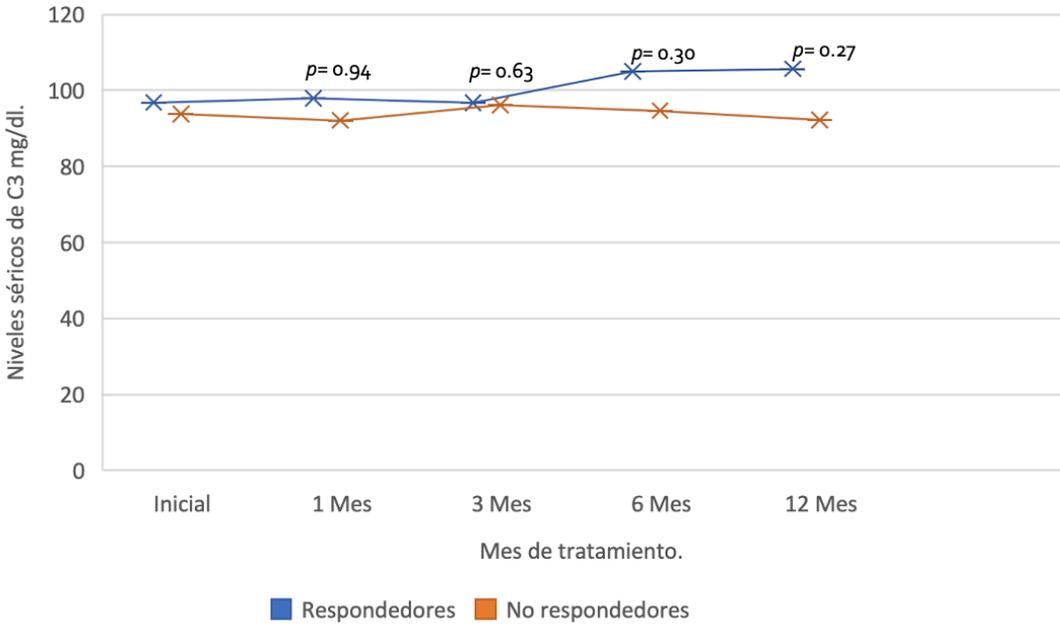
Gráfica 5. Niveles séricos de Anti-DNA durante el tratamiento.



Gráfica 6. Niveles séricos de Complemento C3 durante el tratamiento.



Gráfica 7. Niveles séricos de Tacrolimus durante el tratamiento.



Gráfica 8. Dosis media de Prednisona durante el tratamiento.

