



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

TERAPIA MULTITARGET VS TRATAMIENTO CONVENCIONAL EN NEFRITIS
LUPICA CON PROTEINURIA REFRACTARIA.

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGIA

PRESENTA
Dr. Hugo Cesar Montes de Oca Pineda

ASESORES DE TESIS

Dr. Miguel Angel Saavedra Salinas
Dra. María De Lourdes Olguin Ortega
Dra. Dafne Guadalupe Miranda Hernández



CIUDAD DE MEXICO 2022



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.

Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de la división de educación medica

UMAHE HE "Dr. Antonio Fraga Mouret"

Centro Médico Nacional La Raza

Dr. Miguel Ángel Saavedra Salinas

Jefe del servicio de Reumatología

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Dr. Hugo Cesar Montes de Oca Pineda

Médico Residente de Reumatología

Número de registro

R-2020-3501-042

Índice

Resumen	2
Abstract	3
Antecedentes	4
Material y métodos	10
Análisis estadístico	11
Resultados	12
Discusión	15
Conclusiones	18
Bibliografía	19
Anexos y tablas	23

Resumen

Título: Terapia multitarget vs tratamiento convencional en nefritis lúpica con proteinuria refractaria.

Introducción: La nefritis lúpica (NL) sigue siendo una complicación común en los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). El principal objetivo del tratamiento de la nefritis lúpica es la inducción de la respuesta renal y la prevención de exacerbaciones y enfermedad renal crónica.

Objetivo: Valorar la eficacia de la terapia multitarget comparada con el tratamiento convencional en NL con proteinuria persistente.

Material y métodos: Realizamos un estudio retrospectivo de 84 pacientes en el servicio de reumatología que recibieron tratamiento multitarget (n = 43) o terapia convencional (n = 41) con nefritis lúpica activa clases histológicas III-V. el objetivo primario fue valorar la respuesta renal a 24 semanas.

Resultados: el perfil clínico basal de los pacientes en el grupo que recibió tratamiento multitarget y convencional fueron similares. Después de 24 semanas la respuesta renal en el grupo multitarget no tuvo diferencias comparada con el grupo de tratamiento convencional (72.1% vs 70.7% $p = 0.871$) sin embargo el tiempo en el que se logro respuesta fue menor en el grupo multitarget.

Conclusiones: El tratamiento multitarget tiene una eficacia comparada con el tratamiento convencional en pacientes con nefritis lúpica y proteinuria refractaria, así como en los pacientes que fallan en mostrar una adecuada respuesta o presentan exacerbaciones en el tratamiento de mantenimiento.

Palabras clave: nefritis lúpica, multitarget.

Abstract

Title: Multitarget vs conventional therapy for lupus nephritis patients with persistent proteinuria.

Introduction: Lupus nephritis (LN) remains a common complication of systemic lupus erythematosus (SLE). The main goals of treating LN are to induce renal remission and to prevent renal flares and end-stage renal disease.

Objective: To assess the efficacy of a multitarget therapy compared with conventional therapy in LN with persistent proteinuria.

Material and methods: We conducted a retrospective analysis of the data of 84 patients who received the multitarget (n=43) or conventional therapy (n=41) for active Classes III-V LN at our department. The primary end point was a complete remission at 24 weeks.

Results: The clinical profiles of the patients of the multitarget group were similar to those of the conventional group at baseline. After 24 weeks the complete remission in the multitarget group was similar compared with that in the conventional group (72.1% vs 70.7% $p = 0.871$) the median time to overall response was shorter in the multitarget group.

Conclusión: Multitarget therapy provides efficacy compared with conventional therapy in lupus nephritis patients with persistent proteinuria who failed to show adequate response or who had flares during maintenance therapy.

Keywords: Lupus nephritis, Multitarget.

Antecedentes

El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad autoinmune, caracterizada por inflamación crónica la cual puede resultar en manifestaciones sistémicas o limitarse a un solo órgano(1,2).

El Lupus Eritematoso Sistémico afecta predominantemente a mujeres, en general la enfermedad puede variar ampliamente tomando en cuenta cuestiones demográficas. En la cohorte LUMINA (Lupus in minority populations, nature vs nurture) se demuestra que existe una tasa mayor de Nefritis Lúpica entre Hispanos y Afroamericanos con Lupus en EUA comparada con caucásicos.(1,4,5)

La Nefritis Lúpica representa una afección severa en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, el curso de la enfermedad comprende agudizaciones y periodos de inactividad, una terapia inmunosupresora agresiva es iniciada con el objetivo de suprimir la inflamación renal durante periodos de exacerbación, mientras que dosis bajas de inmunosupresores son administrada después de la fase de inducción para prevenir recaídas (5,6).

El daño renal se puede manifestar de diferentes formas siendo este el predictor más importante de morbilidad y mortalidad, la afección a dicho órgano se encuentra presente en alrededor de 38% de los pacientes al momento del diagnóstico, la frecuencia y severidad se incrementa en descendientes asiáticos, africanos e hispanos(7).

A pesar del que existen guías para el tratamiento de la nefritis lúpica, la remisión de la enfermedad solo se logra en el 50-70% de los pacientes y 10-20% progresan a Enfermedad Renal crónica terminal en los 5 años posteriores al diagnóstico(8).

El tratamiento de la Nefritis Lúpica es determinado por la clase histológica, provee información diagnóstica y pronóstica Y tiene un rol fundamental en la decisión terapéutica(9). Hasta la introducción de los esteroides y fármacos inmunosupresores, era frecuente la terapia dialítica en los pacientes con Nefritis Lúpica permaneciendo como una de las principales causas de mortalidad en LES. Incluso con los avances terapéuticos sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad particularmente entre los pacientes hispanos y afroamericanos(3)

El tratamiento de las clases III y IV se divide en una fase de inducción y una fase de mantenimiento, la duración óptima de la terapia de mantenimiento se desconoce, el tratamiento de la clase V es más controversial debido a la menor evidencia y menor cantidad de estudios controlados aleatorizados (10).

Los esteroides combinados con Ciclofosfamida (CFA) son utilizados como terapia inicial en el tratamiento de la nefritis Lúpica desde 1970, estudios recientes con micofenolato de mofetilo (MMF) han demostrado que es tan efectivo como la ciclofosfamida y actualmente se consideran el estándar del tratamiento, sin embargo un porcentaje importante de pacientes no logran una respuesta clínica satisfactoria o remisión renal con esta estrategia terapéutica.(11)

Los datos obtenidos de estudios prospectivos, controlados muestran que la remisión completa inducida por Ciclofosfamida y Micofenolato es de 5.8-25.6% y de 8.1-26% respectivamente. Se han empleado otros agentes inmunosupresores, como la azatioprina, ciclosporina y leflunomida, otros estudios han reportado agentes biológicos como Rituximab y Belimumab sin embargo su uso es limitado debido a su falta de eficacia en la mayoría de los pacientes, por lo tanto, hay un incremento en la demanda de terapias de inducción a la remisión que tengan mejores resultados para los pacientes con Nefritis Lúpica.

De 1953-1969 la tasa de supervivencia a 5 años era de 44% actualmente con el uso de inmunosupresores la supervivencia de los pacientes se ha incrementado considerablemente en las últimas décadas a ser del 88% a los 10 años.(12)

Dado el importante rol de las células T en la patogénesis de la nefritis Lúpica, los inhibidores de calcineurina son una opción atractiva en el tratamiento de la Nefritis Lúpica, pueden disminuir la proteinuria por mecanismos no inmunológicos. A diferencia de otros inmunosupresores tienen ausencia significativa de efectos sobre la médula ósea y pueden ser utilizados durante el embarazo(10).

Existen pocos datos de la eficacia y seguridad de la combinación de inmunosupresores en el tratamiento de la nefritis lúpica, la terapia Multitarget consiste en la combinación de un inhibidor de calcineurina (tacrolimus) y MMF, ha

reportado ser superior a la terapia tradicional de CFA en la inducción a la remisión(13).

En vista de los diferentes mecanismos de inmunosupresión, Micofenolato y Tacrolimus son usados para obtener efectos sinérgicos, sin embargo aún faltan datos de su eficacia a largo plazo, aún faltan por explorar mayores regímenes en pacientes que no alcanzan la remisión completa y en aquellos pacientes refractarios(14).

La proteinuria persistente se correlaciona directamente con peores resultados clínicos, la disminución de la proteinuria incrementa el tiempo en el que un paciente con NL amerita diálisis, la sobrevida renal es del 94% para remisión completa, 45% remisión parcial y solo 19% para los pacientes que continúan con proteinuria a 10 años.

El tratamiento estándar de la Nefritis Lúpica clases III, IV, y V tiene un porcentaje de falla estimado de 16% (15). Varios estudios pequeños han utilizado Tacrolimus tanto en la fase de inducción como en mantenimiento en pacientes con falla a otros tratamientos, la mayoría de estos estudios en pacientes asiáticos(15).

KC Tse et al. Examinaron a 6 pacientes con nefritis Lúpica membranosa con proteinuria persistente a pesar de bloqueadores del receptor de angiotensina, Tacrolimus disminuyó la proteinuria e incremento la albumina (P = 0.047 y 0.032 respectivamente) comparado con los niveles basales previos.(16)

Mok et al. (17) evaluaron 21 pacientes, con NL clases histológicas IV/III (33%) V+ IV/III (33%) y clase V (33%) que no habían respondido adecuadamente a la terapia inmunosupresora estándar, los pacientes recibieron MMF y TAC con seguimiento a 12 meses presentando mejoría significativa de la proteinuria/creatinina, albumina, niveles de complemento, títulos de antiDNA y estabilización en la depuración de creatinina(17).

Zhihong et al (18) evaluaron a 24 semanas en un estudio multicéntrico abierto el uso de tratamiento Multitarget vs ciclofosfamida el objetivo primario fue la remisión completa a 24 semanas más pacientes en el grupo Multitarget (45.9%) que en el grupo de ciclofosfamida (25.6%) mostraron remisión completa $P < 0.001$. El tiempo de respuesta fue menor en el grupo Multitarget, la incidencia de efectos adversos no difirió entre el grupo Multitarget (50.3%) y el grupo de la ciclofosfamida (52.5%).

Zhang et al. (6) evaluaron la terapia multitarget en 116 pacientes en el tratamiento de mantenimiento en un estudio abierto en 19 centros hospitalarios. Los pacientes que habían recibido terapia de inducción con multitarget continuaron con menores dosis de MMF 0.5-0.75gr/día y Tacrolimus 2-3 mg, los pacientes que recibieron ciclofosfamida como tratamiento de inducción recibieron azatioprina (2 mg/kg/día) los dos grupos presentaron similares tasas de recaída (5.47% y 7.62%) el grupo de Azatioprina presentó más efectos adversos (44.4% y 16.4%).

Gordon et al.(15) evaluaron 8 pacientes con nefritis lúpica clases III, IV y V y proteinuria refractaria quienes se encontraban en tratamiento con micofenolato iniciando tacrolimus a dosis de 0.15-0.20 mg/kg con disminución de los niveles de proteinuria, 6 pacientes experimentaron remisión completa, 2 pacientes experimentaron remisión parcial.

Los datos sugieren que tacrolimus es efectivo en el tratamiento de la proteinuria persistente de los pacientes que no respondieron a otro tipo de tratamiento inmunosupresor y no inmunosupresor.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal comparativo de casos y controles anidados en una cohorte de pacientes del servicio de consulta externa y hospitalización de Reumatología del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional la Raza de enero 2010 a diciembre 2019. Fueron seleccionados los pacientes con diagnóstico de Lupus eritematoso sistémico de acuerdo con los criterios ACR/SLICC 2012 así como afección renal establecida clínicamente o por biopsia con clases III-IV-V. Se obtuvieron las variables de estudio de los expedientes clínicos incluidas edad, género, variables bioquímicas como depuración de creatinina en orina de 24 horas, creatinina sérica, proteínas en orina de 24 horas, sedimento urinario y albumina las variables inmunológicas incluyeron (ANA, AntiDNA, C3, C4, aCL, anticoagulante lúpico). Los datos obtenidos fueron separados por casos (terapia multitarget) y controles (Pacientes que recibieron tratamiento estándar o convencional) y se comparó la respuesta renal alcanzada en ambos grupos, el periodo mínimo de seguimiento fue de 6 meses, aquellos pacientes que no cumplieron con el periodo de tiempo establecido fueron excluidos del estudio, así como pacientes que presentaron embarazo durante el seguimiento.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva expresada en medias, medianas, porcentajes y frecuencias, para definir las características de la población de estudio de cada grupo. Para comparar las características de los dos grupos se aplicaron pruebas dependiendo del comportamiento de las variables T de student o U Mann Whitney para variables cuantitativas y chi cuadrada para variables cualitativas se considerará una p estadísticamente significativa con valores menores de $p= 0.05$ e intervalos de confianza de 95%. El análisis se realizó utilizando el programa estadístico SPSS versión 21.0

Resultados

Características de los pacientes

Entre enero 2010 y diciembre 2019 se analizaron un total de 84 pacientes con nefritis lúpica, todos los pacientes cumplían criterios ACR/SLICC 2012 de lupus eritematoso sistémico, 43 pacientes en el grupo multitarget y 41 pacientes en el grupo de tratamiento convencional (micofenolato o ciclofosfamida) (fig.1). El 79.8% correspondió al sexo femenino todas en edad fértil con un promedio de edad de 31.95 ± 10.76 para el grupo multitarget y 29.24 ± 9.68 para el grupo de tratamiento convencional sin diferencias entre los grupos ($p = 0.239$) el tiempo de evolución de la enfermedad no mostro diferencias entre el grupo de tratamiento multitarget y el grupo de tratamiento convencional ($p = 0.103$) el 22% de los pacientes en el grupo multitarget y el 13.2% de los pacientes en el grupo de tratamiento convencional tenían síndrome de anticuerpos antifosfolípidos asociado sin diferencia significativa ($p = 0.306$) en 92.9% de los pacientes se encontró afección mucocutánea, otras manifestaciones frecuentes fueron afección articular 27.5%, anemia hemolítica autoinmune en el 25.8%, afección a serosas 17.5% y vasculitis cutánea 10% de los pacientes. En 46 pacientes fue posible obtener el resultado de biopsia renal, las clases histológicas de nefritis lúpica se realizaron basadas en la sociedad internacional de nefrología y la sociedad de patología renal 2003 mostrando 17.3% de los pacientes con clase III, 63.04% correspondieron a la clase IV, 8.69% de los pacientes mostraron una clase V y el resto de los pacientes mostraron una combinación III + IV y IV + V sin diferencias significativas entre las

distintas clases en ambos grupos, el resto de las características basales fueron similares entre los dos grupos (tabla 1).

Características bioquímicas y serológicas

La proteinuria basal no difirió entre los pacientes que no respondieron al tratamiento 3.89 ± 2.25 y los pacientes que tuvieron cualquier tipo de respuesta 3.73 ± 2.96 ($p = 0.796$) tampoco se observaron diferencias en cuanto a la tasa de filtrado glomerular, la creatinina sérica 0.90 ± 0.50 mg/dl vs 0.98 ± 0.77 mg/dl ($p = 0.565$), la albumina sérica 2.8 ± 0.7 vs 3.1 ± 0.8 mg/dl ($p = 0.317$) y los niveles de ácido úrico 6.19 ± 1.77 vs 6.6 ± 1.87 mg/dl ($p = 0.520$) entre los pacientes que no respondieron y los que tuvieron cualquier tipo de respuesta respectivamente. Se observó que en el 47.6% y el 68.4% en el grupo multitarget y el grupo de tratamiento convencional respectivamente tuvieron positividad para anti-dcDNA sin diferencias estadísticas $p = 0.060$ sin embargo los niveles de complemento c3 y c4 fueron significativamente menores al inicio de tratamiento en el grupo de tratamiento convencional ($p = 0.001$).

Dosis de inmunosupresores

Las dosis de prednisona al inicio del tratamiento fueron distintas entre los dos grupos 23.14 ± 18.11 en el grupo multitarget y 44.8 ± 13.46 en el grupo de tratamiento convencional ($p = 0.000$). en el grupo multitarget la dosis de micofenolato fue 2.37 ± 0.66 , el 30.23% de los pacientes en el grupo multitarget utilizaron Rituximab vs el 25.7% en el grupo de tratamiento convencional sin diferencias entre los grupos.

Respuesta renal

Los resultados pudieron ser evaluados al mes de tratamiento en 20 pacientes en el grupo de tratamiento convencional vs 28 pacientes en el grupo multitarget obteniendo una respuesta del 20% vs el 46.2% respectivamente ($p = 0.006$), ningún paciente en grupo de tratamiento convencional alcanzo respuesta completa vs 38.5% en el grupo multitarget. A los tres meses mostraron respuesta 51.5% en el grupo de tratamiento convencional vs 55.2% en el grupo multitarget ($p = 0.175$). La determinación de la respuesta a las 24 semanas se incrementó a 70.7% en el grupo de tratamiento convencional y 72.1% en el grupo de tratamiento multitarget, los pacientes que alcanzaron respuesta completa no difirieron en ambos grupos 15 y 14 pacientes respectivamente ($p = 0.871$).

Discusión

La nefritis lúpica continua siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los pacientes con lupus eritematoso sistémico, la sobrevida renal depende de la respuesta al tratamiento de inducción a la remisión (19,20). El tratamiento convencional, esteroides mas ciclofosfamida o micofenolato es actualmente el tratamiento de elección para la nefritis lúpica (14,21–23) sin embargo el tratamiento óptimo sigue siendo un reto (24).

Los resultados en estudios controlados con tratamiento convencional solo muestran una tasa de respuesta del 50% y alrededor del 20% de los pacientes progresaran a enfermedad renal crónica en 5 años (25,26), por lo que es necesario nuevos tratamientos seguros y eficaces.

El tratamiento multitarget ha mostrado superioridad en pacientes asiáticos, como lo demostrado en estudios como el de Liu et al.(18) que mostro una respuesta renal superior a 24 semanas (83.5%) comparada con el tratamiento convencional (63.0%).

Otro estudio retrospectivo con terapia multitarget con 16 pacientes de Ikeuchi et al. (24) mostro 81% de respuesta completa a los 6 meses, sin embargo hay que hacer mención que los criterios de repuesta renal fueron menos estrictos que en nuestro estudio.

Mok et al. (27) Evaluaron 21 pacientes con respuesta inadecuada a 2 inmunosupresores iniciando tratamiento multitarget con 1 gr de Micofenolato y 4 mg de Tacrolimus el promedio de edad fue mayor 35.8 ± 9.2 años, 62% de los

pacientes tenían sedimento urinario activo, a los 12 meses el 38% de los pacientes presento una muy buena respuesta el equivalente a respuesta completa en nuestro estudio y el 67% presento cualquier tipo de respuesta.

Choi et al. (26) evaluaron 29 pacientes que presentaron una exacerbación posterior a una respuesta completa o quienes no alcanzaron una repuesta completa en el tratamiento de inducción iniciando tratamiento multitarget, a los 6 meses 53.9% de los pacientes presentaron respuesta, el 15.4% presento una respuesta completa. A los 12 meses 55.5% de los pacientes presento respuesta. Es de considerar mayores índices de cronicidad 4 ± 3 y actividad 10 ± 3 en nuestro estudio vs cronicidad 1.50 ± 1.54 actividad 6.78 ± 3.81 en el estudio de Choi et al.

Zhang et al. (6) evaluaron el tratamiento multitarget en la fase de mantenimiento en un estudio multicéntrico abierto que incluyo 116 pacientes con una tasa de recaída de 5.47% a 18 meses con menos efectos adversos observados 16.4%. que incluyeron principalmente síntomas gastrointestinales los cuales no fueron documentadas en nuestro estudio debido a la naturaleza retrospectiva, sin embargo, tenemos que considerar que la dosis de micofenolato fueron mayores en nuestro estudio con un promedio de 2.37 gr/día que es superior a lo reportado en ensayos controlados, en ningún paciente se documentó alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático y al igual que en otros estudios retrospectivos no fuimos capaces de evaluar de manera adecuada los efectos adversos sin embargo se observó leucopenia en 6 pacientes y alopecia en 11 pacientes en el grupo de ciclofosfamida, no documentamos infecciones por herpes zoster, cefalea

y aunque la hipertensión y la hiperuricemia son parte de los principales efectos adversos en la terapia multitarget (20). No documentamos estos en nuestros pacientes con diferencia significativa.

Hasta ahora la mayoría de los estudios publicados con tratamiento multitarget han sido en población asiática y aunque existen estudios que evalúan la respuesta al tratamiento de inducción y mantenimiento existen pocos que evalúan a pacientes refractarios o con recaídas renales.(26) como el presente, sin embargo nuestros resultados parecen ser similares con tasas de respuesta superiores al 70%.

Conclusiones

Nuestro estudio mostro que el tratamiento multitarget es una opción eficaz y segura para aquellos pacientes que no alcanzaron respuesta con el tratamiento convencional y/o en aquellos pacientes que presentan una exacerbación durante el tratamiento inmunosupresor alcanzando tasas de respuesta superiores al 70% a los 6 meses.

A diferencia de otros estudios publicados no observamos abandono del tratamiento debido a efectos adversos como hipertensión, disminución en la tasa de filtrado glomerular e hiperuricemia sin embargo esto puede deberse al tiempo de seguimiento. Es importante mencionar que dado que el tratamiento multitarget no es considerado de primera elección el retraso en el tiempo de inicio podría contribuir a una mayor cronicidad en la evolución de la nefritis lúpica.

En conclusión, en nuestro estudio pudimos observar que los pacientes en el grupo multitarget alcanzan una respuesta en menor tiempo que los pacientes en el grupo de tratamiento convencional sin embargo no hubo diferencias significativas a los 6 meses de tratamiento, se necesitan estudios con mayor tiempo de seguimiento para evaluar el mantenimiento de la respuesta.

Bibliografía

1. Menez SP, El Essawy B, Atta MG. Lupus Nephritis: Current Treatment Paradigm and Unmet Needs. *Rev Recent Clin Trials*. 2017;12:105–13.
2. Thong B, Olsen NJ. Systemic lupus erythematosus diagnosis and management. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(1):i3–13.
3. Bastian HM, Roseman JM, McGwin G, Alarcón GS, Fessler BJ, Reveille JD. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus*. 2002;11(3):152–60.
4. McClure M, Jones R. Update on Lupus Nephritis for GPs. *Lupus*. 2018;27(1_suppl):11–4.
5. Yap DY, Yung S, Chan TM. Lupus nephritis: An update on treatments and pathogenesis. *Nephrology*. 2018;23:80–3.
6. 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 Dec;28(12):3671–8.
7. Hanly JG, O’Keeffe AG, Su L, Urowitz MB, Romero-Diaz J, Gordon C, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology*. 2016 Feb;55(2):252–62.
8. Mok C, To C, Yu K, Ho L. Combined low-dose mycophenolate mofetil and tacrolimus for lupus nephritis with suboptimal response to standard therapy: a 12-month prospective study. *Lupus*. 2013 Oct 30;22(11):1135–41.

9. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, 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):789–96.
10. Sheikholeslami M, Hajjalilo M, Rasi Hashemi SS, Malek Mahdavi A, Gojazadeh M, Khabbazi A. Low dose cyclosporine A in the treatment of resistant proliferative lupus nephritis. *Mod Rheumatol.* 2018;28(3):523–9.
11. Zhang M, Qi C, Zha Y, Chen J, Luo P, Wang L, et al. Leflunomide versus cyclophosphamide in the induction treatment of proliferative lupus nephritis in Chinese patients : a randomized trial. *Clin Rheumatol.* 2018;38(3):859–67.
12. Chen Y, Sun J, Zou K, Yang Y, Liu G. Treatment for lupus nephritis: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *Rheumatol Int.* 2017;37(7):1089–99.
13. An Y, Zhou Y, Bi L, Liu B, Wang H, Lin J, et al. Combined immunosuppressive treatment (CIST) in lupus nephritis: a multicenter, randomized controlled study. *Clin Rheumatol.* 2019 Apr 28;38(4):1047–54.
14. Rovin BH, Caster DJ, Cattran DC, Gibson KL, Hogan JJ, Moeller MJ, et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019 Feb;95(2):281–95.
15. Gordon S, Denunzio T, Uy A. Success using tacrolimus in patients with

proliferative and membranous lupus nephritis and refractory proteinuria. *Hawaii J Med Public Health*. 2013;72(9 Suppl 4):18–23.

16. Tse KC, Lam MF, Tang SCW, Tang CSO, Chan TM. A pilot study on tacrolimus treatment in membranous or quiescent lupus nephritis with proteinuria resistant to angiotensin inhibition or blockade. *Lupus*. 2007;16(1):46–51.
17. Mok CC, To CH, Yu KL, Ho LY. Combined low-dose mycophenolate mofetil and tacrolimus for lupus nephritis with suboptimal response to standard therapy: A 12-month prospective study. *Lupus*. 2013;22(11):1135–41.
18. Liu Z, Zhang H, Liu Z, Xing C, Fu P, Ni Z, et al. Multitarget Therapy for Induction Treatment of Lupus Nephritis. *Ann Intern Med*. 2015 Jan 6;162(1):18.
19. 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 Dec 1;28(12):3671–8.
20. DENG J, LUO L, ZHU L, XIE H, XIE H. Multitarget therapy versus intravenous cyclophosphamide in the induction treatment of lupus nephritis: a metaanalysis of randomized controlled trials. *TURKISH J Med Sci*. 2018 Oct 31;48(5):901–10.
21. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 Update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736–45.

22. Mok CC. Calcineurin inhibitors in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31(3):429–38.
23. Dall’Era M. Treatment of lupus nephritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2017 May;29(3):241–7.
24. Ikeuchi H, Hiromura K, Takahashi S, Mishima K, Sakurai N, Sakairi T, et al. Efficacy and safety of multi-target therapy using a combination of tacrolimus, mycophenolate mofetil and a steroid in patients with active lupus nephritis. *Mod Rheumatol.* 2014;24(4):618–25.
25. Yu F, Haas M, Glassock R, Zhao MH. Redefining lupus nephritis: Clinical implications of pathophysiologic subtypes. Vol. 13, *Nature Reviews Nephrology.* Nature Publishing Group; 2017. p. 483–95.
26. Choi C, Won S, Bae S. Outcomes of multitarget therapy using mycophenolate mofetil and tacrolimus for refractory or relapsing lupus nephritis. *Lupus.* 2018 May 15;27(6):1007–11.
27. Mok CC, To CH, Yu KL, Ho LY. Combined low-dose mycophenolate mofetil and tacrolimus for lupus nephritis with suboptimal response to standard therapy: A 12-month prospective study. *Lupus.* 2013 Oct;22(11):1135–41.

Anexos y tablas

Criterios de clasificación SLICC /ACR 2012

Criterios clínicos	Criterios inmunológicos
Lupus cutáneo agudo o subagudo	ANA
Lupus cutáneo crónico	Anti-dcDNA
Úlceras orales o nasales	Anti-Sm
Alopecia no cicatrizal	Antifosfolípidos
Sinovitis 2 o más articulaciones	Complemento bajo
Serositis (pleuritis o pericarditis)	Prueba de coombs
Proteinuria mayor a 500 mg en 24 hr o cilindros hemáticos	
Neurológico (convulsiones, psicosis, mononeuritis múltiple, mielitis, neuropatía central o periférica, síndrome orgánico cerebral)	
Anemia hemolítica autoinmune	
Leucopenia <4000 linfopenia <1000	
Trombocitopenia	

Nefrología 2012;32(Suppl.1):1-35

Clasificación nefritis lúpica

Clase I. Nefritis Lúpica Mesangial mínima glomérulos normales con microscopia óptica

Clase II. Nefritis Lúpica Proliferativa Mesangial hipercelularidad y expansión mesangial leve

Clase III. Nefritis Lúpica focal lesiones en <50% de los glomérulos con lesiones de tipo endocapilar o extracapilar con depósitos subendoteliales

Clase IIIA lesiones activas

Clase IIIB lesiones activas y crónicas

Clase IIIC lesiones crónicas inactivas

Clase IV. Nefritis Lúpica Difusa lesiones en >50% de los glomérulos con depósitos difusos subendoteliales con o sin alteraciones mesangiales

Clase IV S (A) lesiones segmentarias activas

Clase IV-G (A) lesiones globales activas

Clase IV S (A/C) lesiones segmentarias activas y crónicas

Clase IV-G (A/C) lesiones globales activas y crónicas

Clase IV S (C) lesiones segmentarias crónicas

Clase IV-G (C) lesiones globales crónicas

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

Clase VI. Nefritis Lúpica esclerosada afectación de mas del 90% de los glomérulos sin actividad residual

Nefrología 2012;32(Suppl.1):1-35

Correlacion clinico patologica

Nefritis Lupica

Datos clinicos y analiticos

Clase I Nefritis Lupica mesangial minima	Creatinina serica normal analitica sin alteraciones
Clase II Nefritis Lupica proliferativa mesangial	Creatinina serica normal microhematuria o proteinuria no nefrotica
Clase III Nefritis Lupica focal	Proteinuria y hematuria en ocasiones sindrome nefrotic, hipertension, aumento de la creatinina serica
Clase IV Nefritis Lupica difusa	Hematuria, proteinuria, sindrome nefrotico hipertension arterial, insuficiencia renal, titulos elevados de anti-DNA e hipocomplementemia
Clase V Nefritis Lupica membranosa	Proteinuria o sindrome nefrotico con funcion renal normal, hipertension, microhematuria, escasa actividad inmunologica
Clase VI Nefritis Lupica con esclerosis	Deterioro progresivo de la funcion renal asociado con proteinuria y sedimento normal

Nefrología 2012;32(Suppl.1):1-35

Clasificación de actividad y cronicidad

Lesiones activas

Glomerulares

1. Hiper celularidad endocapilar
2. Cariorrhexis y necrosis fibrinoide
3. Semilunas celulares
4. Trombos hialinos (agregados intraluminales inmunes)
5. Infiltración leucocitaria glomerular

Tubulointersticiales

1. Infiltración células mononucleares

Lesiones crónicas

Glomerulares

1. Esclerosis glomerular
2. Semilunas celulares

Tubulointersticiales

1. Fibrosis intersticial
2. Atrofia tubular

Actividad cada variable se puntúa de 0 a 3+ la necrosis fibrinoide y las semilunas pueden alcanzar 6 puntos cada una Máxima puntuación 24

Cronicidad cada variable se puntúa de 0 a 3+ Máxima puntuación 12

Nefrología 2012;32(Suppl.1):1-35

Hoja de recolección de datos

Nombre

NSS

Edad

Genero

Folio

Tiempo de evolución

Afección	hematológica	Renal	Articular	SNP	Otro

Serología

ANA	AntiDNA	C3	HipoC3	C4	HipoC4	aCL IgG	aCL IgM

Tratamiento previo y dosis

CFA	AMF	RTX	AZA	PREDNISONA	

Uso de IECA

Uso de ARA II

Laboratorios basales 3 y 6 meses

CrS	Hematuria	Cilindruria	DepCr	PU	A Úrico	HAS	SLEDAI	RESPUESTA

SAF asociado	Clase Histológica	Comportamiento Clínico	IA	IC

Tabla 1. Características basales de los 2 grupos.

Características basales	Multitarget N= 43	Convencional N= 41	p
Mujeres N (%)	34 (71.9%)	33 (80.5%)	0.872
Edad	31.95 ± 10.76	29.24 ± 9.68	0.239
Tiempo de evolución	8 ± 6	7 ± 4	0.145
SLEDAI*	8 (4-20)	12 (4-26)	0.000
Hipertensión	13 (31.7%)	5 (13.9%)	0.065
Clasificación histológica **	N= 28	N= 18	
Clase III	3 (7.5%)	5 (13.2%)	0.415
Clase IV	18 (45%)	11 (28.9%)	0.148
Clase V	3 (7.5%)	1 (2.6%)	0.326
Clase III+V	1 (2.5%)	0	0.326
Clase IV+V	3 (7.5%)	1 (2.6%)	0.329
Índice de actividad	10 ± 3	8 ± 3	0.893
Índice de cronicidad	4 ± 3	3 ± 4	0.591
Creatinina sérica mg/dl*	0.74 (0.47-2.35)	0.72 (0.46-5.76)	0.363
Proteínas en orina g/d	3.06 ± 1.94	3.26 ± 3.45	0.251
Ácido úrico*	6.25 (1.87-10.0)	6.0 (4.2-9.8)	0.698
Albumina mg/dl	3.5 (2.7-4.3)	2.8 (1.6-4.5)	0.015
TFG n= (%)			
>90 ml/min 1.73 m2	28 (65.1)	22 (56.4)	0.196
>60 ml/min 1.73 m2	8 (18.6)	11 (28.2)	0.239
>30 ml/min 1.73 m2	6 (14.0)	5 (12.8)	0.811
<30 ml/min 1.73 m2	1 (2.3)	1 (2.6)	0.973
SAAF asociado n (%)	9 (22)	5 (13.2)	0.306
Anti-dsDNA positivo n (%)	20 (47.6%)	26 (68.4%)	0.060

C3*	90 (36-191)	54 (25-156)	0.000
C4*	13 (4-38)	7 (2-25)	0.001
Fármacos			
IECA	24 (55.8%)	24 (63.2%)	0.502
Rituximab	13 (30.23%)	9 (25.7%)	0.109
Prednisona dosis	23 ± 18	45 ± 13	0.000
Micofenolato dosis*	2 (1-3)	2 (1-3)	0.840
Tacrolimus dosis*	3 (1-8)		

**Clase histológica: International Society of Nephrology and Renal Pathology Society 2003 Classification of Lupus Nephritis.

* Mediana (mínimo – máximo)

Tabla 2 características tratamiento multitarget vs convencional 3 meses

Características	multitarget	convencional	p
SLEDAI*	4 (0-16)	10 (0-18)	0.006
Hipertensión	6	0	0.011
Creatinina sérica mg/dl*	0.85 (0.50-2.54)	0.73 (0.42-1.70)	0.014
Proteínas en orina g/d	1.84 ± 3.14	1.48 ± 2.6	0.429
Ácido úrico*	7.5 (0.68-12.20)	5.9 (3.5-7.6)	0.429
TFG n= (%)			
>90 ml/min 1.73 m2	17 (44.7)	16 (48.5)	0.791
>60 ml/min 1.73 m2	10 (26.3)	7 (21.2)	0.481
>30 ml/min 1.73 m2	9 (23.7)	8 (24.2)	0.909
<30 ml/min 1.73 m2	2 (5.3)	2 (6.1)	0.961
Niveles de Tacrolimus	5.1 (0.16-25.7)		

Tabla 3 características tratamiento multitarget vs convencional 6 meses

Características	multitarget	convencional	p
SLEDAI*	4 (0-16)	6 (0-21)	0.021
Hipertensión	6	3	0.092
Creatinina sérica mg/dl*	0.88 (0.50-3.29)	0.70 (0.53-3.15)	0.018
Proteínas en orina g/d	1.05 ± 2.47	0.93 ± 2.17	0.991
Acido úrico*	6.6 (3.1-10.4)	5.5 (3.5-7.4)	0.058
TFG n= (%)			
>90 ml/min 1.73 m2	20 (47.6)	21 (56.4)	0.666
>60 ml/min 1.73 m2	12 (28.6)	8 (28.2)	0.367
>30 ml/min 1.73 m2	8 (19)	7 (12.8)	0.872
<30 ml/min 1.73 m2	2 (4.8)	4 (2.6)	0.364
Niveles de Tacrolimus	4.0 (0.2-11.4)		

Tabla 4 diferencia basal y a los 6 meses de tratamiento convencional

	Basal	6 meses	p
SLEDAI	13 (4-26)	7 (0-21)	0.01
Creatinina mg/dl	0.72 ± 0.92	0.70 ± 0.51	0.27
Depuración de creatinina 24 horas	101 ± 33.78	92 ± 51.53	0.59
Proteínas en orina de 24 horas	3.26 ± 3.45	0.93 ± 2.17	0.001
Ácido úrico mg/dl	6.0 ± 1.66	5.5 ± 1.9	0.35
Albumina	2.7 (1.6-4.5)	3.4 (2.3-4.3)	0.007

Tabla 5 diferencia basal y a los 6 meses de tratamiento multitarget

	Basal	6 meses	p
SLEDAI	9 (4-20)	5 (0-16)	0.001
Creatinina mg/dl	0.74 ± 0.40	0.88 ± 0.63	0.000
Depuración de creatinina 24 horas	109 ± 48.85	87 ± 40.96	0.000
Proteínas en orina de 24 horas	3.06 ± 1.94	1.05 ± 2.47	0.02
Ácido úrico mg/dl	6.25 ± 1.93	6.6 ± 2.0	0.44
Albumina	3.5 (2.7-4.3)	3.9 (3.2-4.5)	0.57

Figura 1. Respuesta al tratamiento multitarget vs convencional

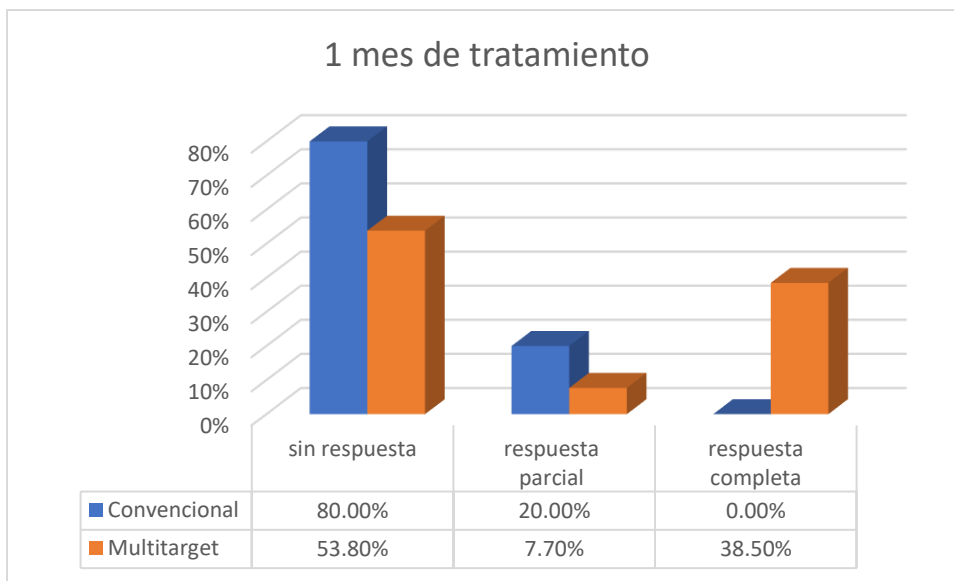


Figura 2. Respuesta al tratamiento multitarget vs convencional

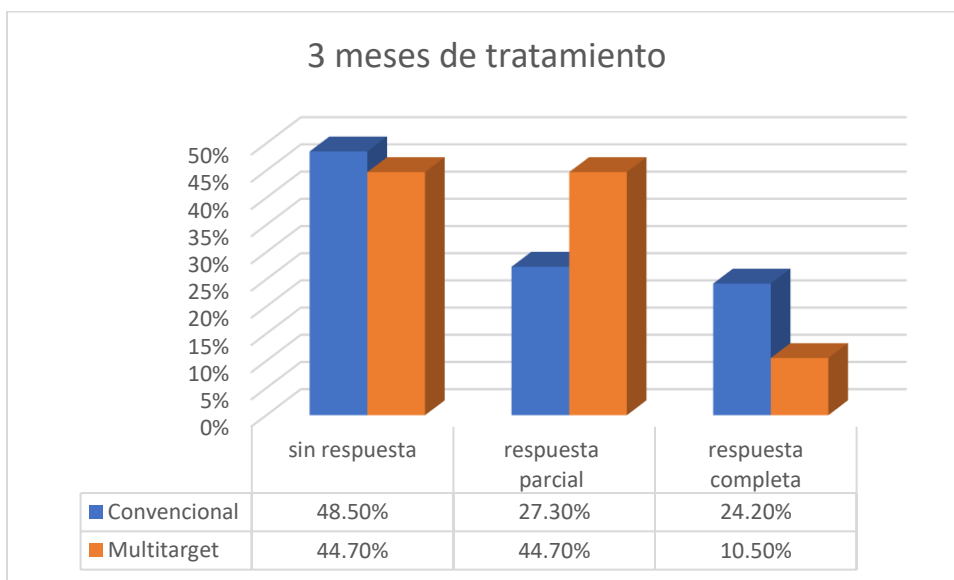


Figura 3. Respuesta al tratamiento multitarget vs convencional

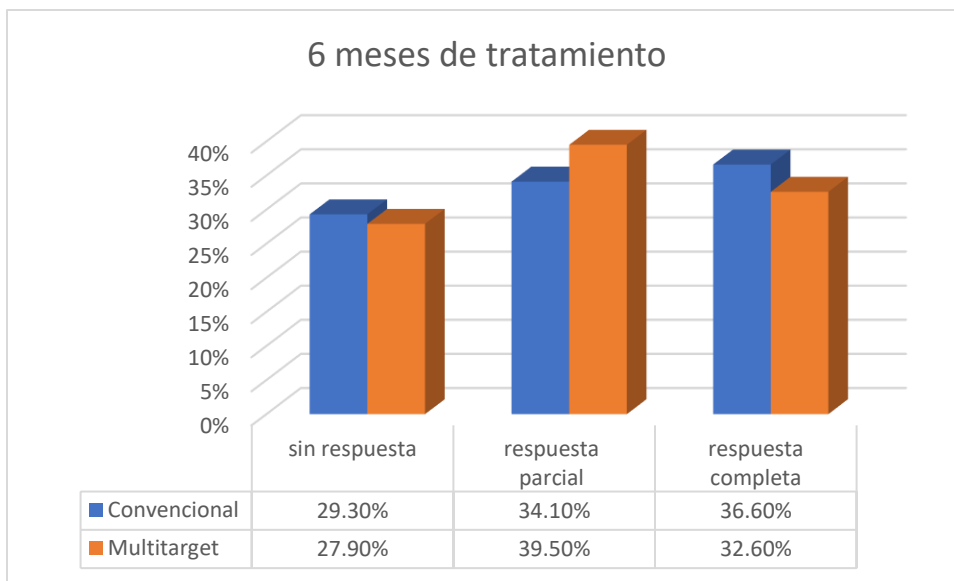


Figura 4. Creatinina sérica

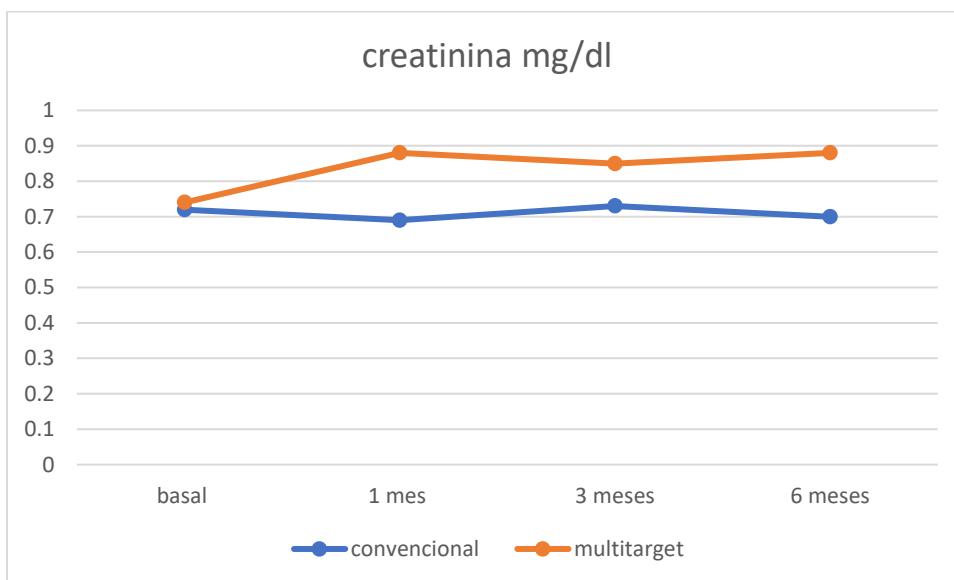


Figura 5. Depuración de creatinina

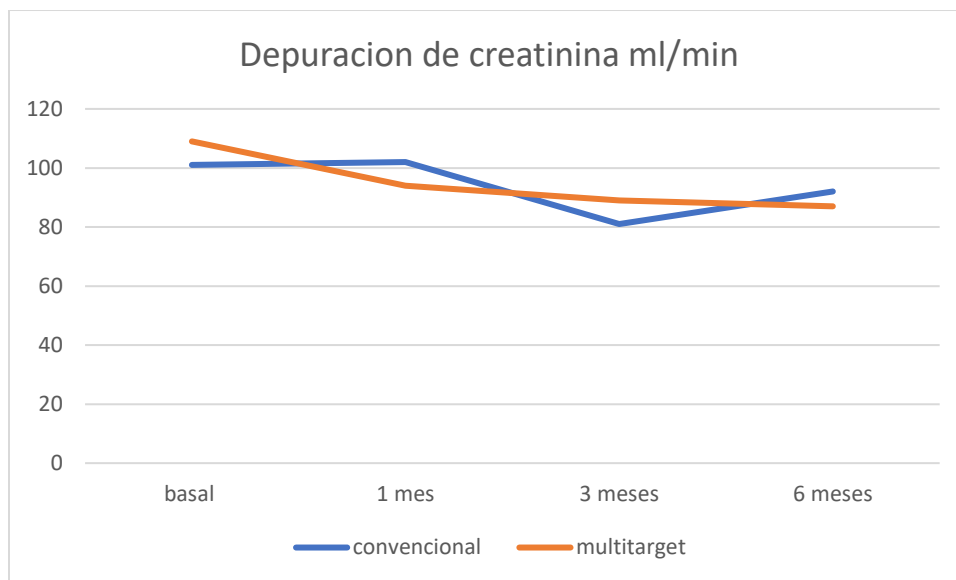


Figura 6. Proteínas en orina de 24 horas

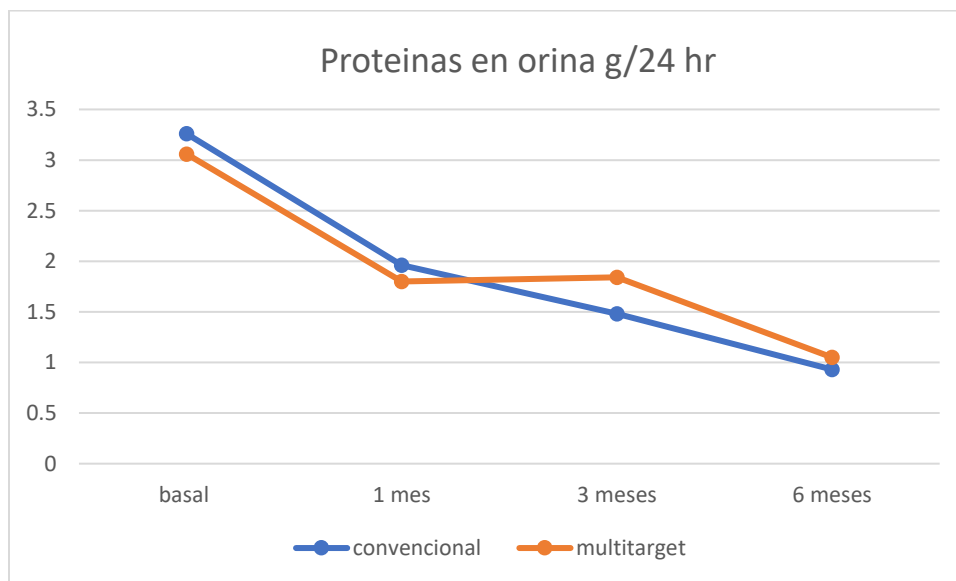


Figura 7. Ácido úrico

