



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

EFICACIA A LARGO PLAZO DE TERAPIA DE MANTENIMIENTO  
CON PROTOCOLO DE INMUNOSUPRESIÓN *MULTI TARGET* EN  
NIÑOS CON NEFROPATÍA LÚPICA CLASE IV DEL HOSPITAL  
INFANTIL DE MÉXICO *FEDERICO GÓMEZ*

## TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:

REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

DRA. SOFIA BENERANDA OSORIO SAGRERO

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. MARÍA DEL ROCÍO MALDONADO VELÁZQUEZ.



Ciudad de México, Febrero 2019



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.

**HOJA DE FIRMAS**

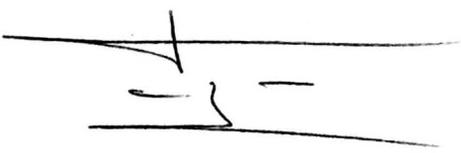
---

**DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO**  
**DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**



---

**DRA. MARÍA DEL ROCÍO MALDONADO VELAZQUEZ**  
**JEFE DE SERVICIO DE REUMATOLOGIA**  
**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**



---

**DR. ENRIQUE FAUGIER FUENTES**  
**MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGIA**  
**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized 'A' followed by 'N. R. G.' and a date '14/12/14'. The signature is written over a horizontal line that extends across the page.

**DR. ANDRÉS NOÉ RODRÍGUEZ GARCÍA**

**MEDICO ADSCRITO DE REUMATOLOGIA**

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

## **DEDICATORIAS**

**A DIOS POR HABERME PERMITIDO LLEGAR HASTA ESTE PUNTO, POR FORTALECER MI CORAZÓN E ILUMINAR MI MENTE Y POR HABER PUESTO EN MI CAMINO A AQUELLAS PERSONAS QUE HAN SIDO MI SOPORTE, ADEMÁS DE SU INFINITA BONDAD Y AMOR.**

**A MI MAMÁ POR HABERME APOYADO EN TODO MOMENTO, POR SUS CONSEJOS, SUS VALORES, POR LA MOTIVACIÓN CONSTANTE QUE ME HA PERMITIDO SER UNA PERSONA DE BIEN, PERO MÁS QUE NADA, POR SU AMOR.**

**A MI PADRE POR LOS EJEMPLOS DE PERSEVERANCIA Y CONSTANCIA QUE SIN DUDA SON EN MI UN PILAR, UN ABRAZO HASTA EL CIELO, TE AMO**

## **INDICE DE CONTENIDOS:**

<b>I.</b>	<b>RESUMEN.....</b>	<b>pág. 6</b>
<b>II.</b>	<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>pág. 6</b>
<b>III.</b>	<b>MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>pág. 7</b>
<b>IV.</b>	<b>ANTECEDENTES.....</b>	<b>pág. 12</b>
<b>V.</b>	<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>pág. 16</b>
<b>VI.</b>	<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>pág. 16</b>
<b>VII.</b>	<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>pág. 17</b>
<b>VIII.</b>	<b>OBJETIVOS (GENERAL Y ESPECÍFICOS).....</b>	<b>pág. 17</b>
<b>IX.</b>	<b>MÉTODOS.....</b>	<b>pág. 18</b>
<b>X.</b>	<b>DESCRIPCION DE VARIABLES.....</b>	<b>pág. 18</b>
<b>XI.</b>	<b>PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....</b>	<b>pág. 20</b>
<b>XII.</b>	<b>CONSIDERACIONES ETICAS.....</b>	<b>pág. 20</b>
<b>XIII.</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>pág. 20</b>
<b>XIV.</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>pág. 24</b>
<b>XV.</b>	<b>CONCLUSIÓN.....</b>	<b>pág. 25</b>
<b>XVI.</b>	<b>LIMITACIÓN DEL ESTUDIO.....</b>	<b>pág. 26</b>
<b>XVII.</b>	<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....</b>	<b>pág. 26</b>
<b>XVIII.</b>	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>pág. 27</b>

## I. RESUMEN

El *Lupus Eritematoso Sistémico Juvenil (LESj)* es una enfermedad autoinmune, crónica y sistémica, de pronóstico y curso impredecible que representa entre el 15 - 20% de todos los pacientes con *Lupus Eritematoso Sistémico (LES)*. La afectación renal es considerada una de las manifestaciones más importantes en pacientes con LES, condicionando un incremento en la morbimortalidad. En pacientes pediátricos se observa que del 20% al 80% desarrollará algún grado de Nefropatía Lúpica (NL) en el transcurso de la enfermedad y de estos cerca de un 18% a 50% evolucionarán a enfermedad renal crónica terminal. Además de considerar que del 20-50% de pacientes con NL presentaran exacerbación renal a pesar del tratamiento. La presentación de la Nefropatía Lúpica pediátrica (NLp) es temprana y más severa, lo que requiere un manejo inmunosupresor agresivo (como parte de la terapia de inducción), encaminado a restablecer la función renal y por consecuencia disminuir comorbilidad en los pacientes mejorando su pronóstico de vida.

En el presente estudio se incluyeron 40 pacientes menores de 18 años de edad con NL clase IV que representaron el 56% de un total de 71 pacientes con algún grado de NL y que mantuvieron seguimiento consecutivo en nuestra Institución durante los últimos 5 años. Se capturaron sus datos demográficos, clínicos y de laboratorio; se les dio seguimiento posterior a la fase de inducción hasta los 60 meses. Los datos fueron analizados mediante *IBM SPSS Statistics* versión 22.0. El objetivo principal de este estudio fue evaluar el porcentaje de remisión renal a largo plazo de pacientes con NLp clase IV que ocuparon la terapia *multi target* de inducción. Encontramos que el uso de la terapia *multi target* como tratamiento de inducción para la NLp resultó en una tasa baja de recaída renal a largo plazo y menos eventos adversos acorde a lo reportado en otros estudios, lo que sugiere que es un esquema terapéutico efectivo a largo plazo y seguro para los pacientes con NLp.

## II. INTRODUCCIÓN

El *Lupus Eritematoso Sistémico Juvenil (LESj)* es una enfermedad autoinmune, crónica y sistémica, de pronóstico y curso impredecible, que representa entre el 15 - 20% de todos los pacientes con *Lupus Eritematoso Sistémico (LES)*.<sup>(1)</sup> La edad límite para definir *LESj* varía entre países, pero lo más común es entre los 16 a 18 años (rango de 14 a 20 años).<sup>(2)</sup> El diagnóstico es más común en la adolescencia con una edad media entre 12 a 14 años y raramente antes de los 5 años. La prevalencia en mujeres es menos pronunciada, con un rango de mujeres-hombres de 5:1 comparado con 9:1 en los adultos.<sup>(1)</sup>

Los aspectos principales de la presentación clínica y de laboratorio en *LESj* son similares a los que se presentan en el diagnóstico de *LES*. Los criterios de clasificación de *LES* del Colegio *Americano de Reumatología (ACR)* han sido revisados y actualizados por el grupo de *Colaboración Clínica Internacional de Lupus Sistémico (SLICC)* para mejorar la relevancia clínica de la enfermedad e incorporar aspectos inmunológicos importantes ya conocidos, sin embargo aun no han sido validados en *LESj*.

Los criterios de clasificación del *SLICC* demostraron un mejor desempeño frente a la revisión de los criterios de la *ACR* en términos de sensibilidad pero no de especificidad, encontrando que en adultos con *LES* el uso de los criterios *SLICC* dio lugar a un menor número de errores de

clasificación frente al uso de los criterios de la ACR (62 vs. 74,  $p=0.24$ ) y obtuvieron mayor *sensibilidad* (97% vs. 83%,  $p<0.0001$ ) pero fueron menos específicos (84% vs. 96%,  $p<0.0001$ ).<sup>(3)</sup>

La población pediátrica con LES suele presentar un grado más severo y una evolución más agresiva de la enfermedad, con un mayor grado de actividad, con mayores manifestaciones renales, hematológicas y del sistema nervioso central, requiriendo mayor uso de esteroides y terapia inmunosupresora. Se ha reportado un mayor número de ingresos a la unidad de cuidados intensivos, así como mayor empleo de Ciclofosfamida y altas dosis de esteroides en pacientes que se diagnosticaron en la etapa pre-puberal en comparación de aquellos con diagnóstico post-puberal.<sup>(4,5)</sup> La tasa de mortalidad del LESj, aunque ha mejorado con el tiempo, es mayor que en los adultos, con una supervivencia de aproximadamente 90% de los pacientes a 10 años.<sup>(1)</sup>

El manejo del LESj requiere de un acercamiento especializado, comprensible y de apoyo multidisciplinario para minimizar los daños de la enfermedad, ofrecer bienestar médico, psicológico y emocional. Se requiere de una evaluación pediátrica multidisciplinaria para hacer frente a la serie significativa de eventos biológicos únicos y psicosociales que ocurren normalmente durante la infancia y adolescencia, combinados con una enfermedad compleja y de curso impredecible que hace que los niños no puedan ser considerados meramente como “pequeños adultos”.

En términos generales, la afectación renal en pacientes pediátricos es casi dos veces mayor que la observada en adultos. Se estima que durante el primer año, después del diagnóstico, cerca del 80 al 90% de los pacientes desarrollan nefritis lúpica y del 10% al 20% restante desarrollarán afectación dentro de los siguientes 2 a 5 años.<sup>(6)</sup>

### **III. MARCO TEÓRICO**

La afectación renal es considerada una de las manifestaciones más importantes en pacientes con LES condicionando un incremento en la morbimortalidad. En pacientes pediátricos se observa que del 20% al 75% desarrollarán algún grado de Nefropatía Lúpica (NL) en el transcurso de la enfermedad y de estos; cerca de un 18% a 50% evolucionarán a enfermedad renal crónica terminal.<sup>(6, 7)</sup>

#### **A) FISIOPATOGENIA DE LA NEFROPATIA LÚPICA**

La NL se produce tras el depósito de complejos inmunes, ya sea formados localmente (in situ) o depositados desde la circulación sanguínea, ocasionando una glomerulonefritis.<sup>(8)</sup> 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, con la consiguiente activación del complemento, desencadenando procesos de inflamación, necrosis y fibrosis irreversible.<sup>(9)</sup> La localización y acumulación de los complejos inmunes definen las diferentes clases de glomerulonefritis.<sup>(10)</sup>

Las histonas tienen alta afinidad por la membrana basal glomerular y podrían facilitar el depósito de complejos inmunes. Una vez depositados activan al sistema del complemento, generando factores quimiotácticos que favorecen el acúmulo de leucocitos y células mononucleares. Estas células fagocitan los inmunocomplejos y secretan mediadores (como citocinas, enzimas proteolíticas y

factores procoagulantes) que perpetúan la inflamación, el daño endotelial, podocitario y el incremento de síntesis de la matriz extracelular con la aparición de hiper celularidad glomerular, modificaciones endoteliales, síntesis de matriz extracelular y finalmente aparición de proteinuria, hematuria y disminución de la filtración glomerular. <sup>(11)</sup>

## **B) MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA NEFROPATÍA LÚPICA**

La presentación clínica de la NL es muy variable en pacientes con LES, e incluso el grado de afectación histopatológica no correlaciona con la presentación clínica en estos. Ocasionalmente, puede presentarse de forma silente a lo largo de la evolución con cambios sutiles en los estudios laboratorio.

La NL se manifiesta con proteinuria, sedimento urinario activo (microhematuria, hematíes dismórficos y cilindros hemáticos) e hipertensión arterial sistémica. En muchos casos existe un daño grave con desarrollo de síndrome nefrótico y disminución del filtrado glomerular. Hay que tener en cuenta que en ocasiones, las lesiones renales en el LES no son exclusivamente glomerulares. Así, se han descrito alteraciones derivadas de microangiopatía trombótica en los casos de síndrome antifosfolípidos secundario. También puede aparecer nefropatía diabética (en pacientes con diabetes Mellitus ocasionalmente inducida por esteroides) o enfermedad vascular por la acumulación de factores de riesgo cardiovasculares. Además, la administración previa de AINES puede ocasionar nefritis intersticial aguda o crónica. En raras ocasiones se puede encontrar acidosis tubular renal tipo 1 o 4. <sup>(12)</sup>

## **C) CLASIFICACIÓN DE LA NEFROPATÍA LÚPICA**

El primer sistema de clasificación para la Nefritis Lúpica (NL) fue desarrollado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1970 y posteriormente en 2003 fue sustituida por la clasificación de la Sociedad Internacional de Nefrología/ Sociedad de Patología Renal (ISN/RPS). Esta última clasificación se emplea igualmente para el diagnóstico de NL en adultos como en niños. <sup>(13)</sup> (Ver tabla 1).

La biopsia renal continúa siendo el estándar de oro para el diagnóstico de NL en la edad adulta como pediátrica. El diagnóstico adecuado requiere la evaluación de por lo menos 10 glomérulos para poder excluir lesiones focales y realizar una adecuada caracterización de la afectación renal. <sup>(14)</sup>

La clasificación ISN/RPS, precisa la definición de las clases de NL y distingue entre lesiones activas y crónicas. Sin embargo, la variación inter-patólogo y la reproductibilidad permanecen sub-óptimas. Las lesiones activas son susceptibles a la terapia inmunosupresora, mientras que las lesiones crónicas representan un daño irreversible. <sup>(13)</sup> El Índice de Actividad (IA) y el Índice de Cronicidad (IC) miden principalmente la lesión glomerular y el Índice de Actividad Túbulo-intersticial (IATI) mide la enfermedad intersticial extra-glomerular. Al igual que en adultos, los factores de riesgo de pobre pronóstico de NL son un IA  $\geq 7/24$ , un IC  $\geq 4/12$  y un IATI  $>5$ . <sup>(15)</sup>

**TABLA 1 CLASIFICACION DE NEFROPATÍA LÚPICA DE LA SOCIEDAD INTERNACIONAL DE NEFROLOGIA Y DE LA SOCIEDAD DE PATOLOGIA RENAL (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<sup>a</sup>:** 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<sup>b</sup>:** 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

---

Las indicaciones para realizar biopsia renal del ACR, son las más comúnmente empleadas por los especialistas. (Ver tabla 2). En las guías KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) 2012 para glomerulonefritis por LES describe que la presencia de NL debe ser considerada en cualquier paciente con LES que curse con deterioro de la función renal, proteinuria, hipertensión y/o sedimento urinario activo. El sedimento urinario activo incluye: hematuria especialmente acantocitos sugestivos de hematuria glomerular, leucocituria en ausencia de infección y la presencia de cilindros hemáticos y leucocitarios. La nefritis lúpica debe ser confirmada mediante biopsia renal. <sup>(5)</sup> La Alianza de Investigación en Artritis y Reumatología de la Infancia (*Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance, CARRA*) recomiendan repetir la biopsia renal para guiar la terapia de mantenimiento subsecuente, cuando los pacientes con NL proliferativa no logran alcanzar una respuesta clínica completa pese a concluir la terapia de inducción. <sup>(16)</sup>

**TABLA 2. INDICACIONES DE BIOPSIA RENAL EN NEFROPATÍA LÚPICA SEGÚN EL COLEGIO AMERICANO DE REUMATOLOGIA (ACR)**

---

- Proteinuria confirmada de  $\geq 0,5g$  en orina de 24 horas
- Cociente proteínas/creatinina en muestra matutina  $\geq 0,5$
- Cociente  $\geq 0,5$  calculado en orina de 24 horas
- Sedimento urinario activo (microhematuria/leucocituria/cilindruria)
- Deterioro inexplicado de función renal

Los biomarcadores son factores que pueden ser medidos objetivamente y son usados tanto para apoyar el diagnóstico de NL como para predecir su curso y respuesta a tratamiento. El estudio de biomarcadores de NL en la edad pediátrica ha sido obstaculizado por dos factores, la falta de perfiles específicos normales para la edad y la relativa inmadurez de la capacidad excretora renal.<sup>(17)</sup>

Tres estudios clínicos han sido usados de rutina como predictores no invasivos de NL: 1) Función renal usando la creatinina sérica como medida sustituta de la TFG, 2) La excreción de proteína urinaria y 3) La hematuria glomerular usando el análisis de sedimento urinario. Aunque estos tres marcadores han sido empleados en definir la respuesta renal a tratamiento y a predecir exacerbaciones, son imprecisos, por lo que las decisiones terapéuticas siempre precisan una biopsia renal.<sup>(18)</sup>

Los títulos de anticuerpos específicos contra ADNdc pueden predecir con modesta precisión la presencia de nefritis lúpica (sensibilidad 57% y especificidad 97%). La hipocomplementemia también ha demostrado ser útil con sensibilidad del 64% y especificidad 91%.<sup>(19,20)</sup>

La investigación en NL en edad pediátrica ha producido diversos biomarcadores prometedores. Los niveles elevados en orina de *NGAL* (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*) pueden predecir actividad de la enfermedad. El *MCP-1* urinario (*monocyte chemoattractant protein*) puede predecir enfermedad renal.<sup>(21)</sup>

## **D) PRONÓSTICO DE LA NEFROPATIA LÚPICA EN LA EDAD PEDIATRICA**

El pronóstico depende de numerosos factores incluyendo: aspectos socioeconómicos del paciente, accesibilidad al tratamiento, disponibilidad de personal médico calificado e institución médica de tercer nivel de atención. Apego del paciente al tratamiento propuesto y puntualidad en las consultas de seguimiento.

El daño renal en LES incrementa la morbilidad debido a los efectos de las altas dosis de inmunosupresión, la disfunción renal, los efectos de la hipertensión sobre el cerebro, el sistema cardiovascular y la alteración ósea durante el crecimiento y desarrollo. Por lo anterior el manejo en estos pacientes es multidisciplinario.

El pronóstico ha mejorado de forma muy importante en las últimas décadas, previo al tratamiento corticoesteroideo, la sobrevivencia de los pacientes no era mayor a 5 años. Conforme la enfermedad renal progresa a un estado terminal, incrementa la tasa de mortalidad en los niños. Un tercio de los pacientes fallece de complicaciones relacionadas a la falla renal, otro tercio fallece por sepsis o

infecciones graves, mientras que la vasculitis del sistema nervioso central y la hemorragia pulmonar representan un papel de menor importancia. <sup>(22)</sup> En la década de los noventa, el pronóstico de los pacientes con LES y nefritis lúpica, tanto en niños como en adultos, mejoró importantemente, reportándose una supervivencia a 10 años posterior al diagnóstico de 92 a 95% en niños y de 89-90% en adultos. <sup>(22,23)</sup> A pesar del manejo inmunosupresor, sólo el 55% de los pacientes con LESp con NL proliferativa (clase III y IV) logra la remisión renal. Mientras que el 90% del LESp con NL clase V logra la remisión renal. Sólo el 76% pueden mantener la remisión pese al manejo esteroideo oral a dosis bajas y/o manejo inmunosupresor de mantenimiento con AZA o MMF. <sup>(24)</sup> La tasa de exacerbación renal en pacientes con LES, es de 25-50% a pesar de tratamiento. <sup>(25)</sup> Finalmente los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad renal crónica terminal son: NL clase IV, sexo masculino, raza negra, hipertensión, síndrome nefrótico, anticuerpos antifosfolípidos, niveles elevados de MCP-1 de origen glomerular, datos de cronicidad en la biopsia renal, pobre respuesta a la terapia de inducción y una exacerbación renal nefrítica. <sup>(26)</sup>

### **E) CRITERIOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE LA NEFROPATÍA LÚPICA**

Existen diversos criterios para definir respuesta completa y parcial al tratamiento de nefropatía lúpica, entre los principales se encuentran los siguientes: los propuestos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR), los de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) y los de la Alianza de investigación sobre artritis y reumatología infantil (CARRA) mostrados en la tabla 3. Debido a la escasez de estudios en NL pediátrica, es difícil definir criterios de remisión.

<b>TABLA 3. Definiciones de Respuesta Parcial y Completa Formuladas por el Colegio Americano de Reumatología (ACR), Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR), y la Alianza en Investigación de Artritis y Reumatología en la infancia (CARRA)</b>			
	<b>ACR</b>	<b>EULAR</b>	<b>CARRA EN NLp</b>
<b>RESPUESTA LEVE</b>			30-50% de mejoría en respuesta de dos parámetros (proteinuria, función renal como depuración de creatinina o creatinina sérica o sedimento urinario) sin empeoramiento clínicamente relevante de los demás parámetros renales.
<b>MEJORIA/ RESPUESTA PARCIAL/ RESPUESTA MODERADA</b>	- 25% de mejoría de la TFG anormal inicial - ≥50% reducción en el índice albumina /creatinina en un rango de 0.2-2.0 -Cambio de un sedimento urinario activo (>5 eritr/c, >5 leuc/c y/o >1 cilindro urinario) a un	-Proteinuria ≤0.5 g/día -TFG Normal (>90mL/min) o, si se encontraba anormal, mejorando a un nivel de menos de 10% anormal (≥81 mL/min) -Sedimento urinario inactivo (<5 eritr/c o leuc/c	Por lo menos 50% de mejoría en dos parámetros renales (con una proporción máxima de índice albumina/creatinina ≤1.0) sin empeoramiento clínicamente relevante de los demás parámetros renales.

	sedimento inactivo (≤5 eritr/c, ≤5 leuc/c y sin cilindros urinarios)	[o <10/mm <sup>3</sup> o <10 uL] y ausencia de cilindros urinarios).	
<b>RESPUESTA COMPLETA</b>	-TFG estimada ≥90 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> y ≥50% reducción en el índice albumina/creatinina a un valor <0.2 y sedimento urinario inactivo	-Proteinuria ≤0.2 g/día -TFG normal (>90 mL/min) o, si se encontraba anormal, mejorando a un nivel de menos de 10% anormal (≥81 mL/min) -Sedimento urinario inactivo (<5 eritr/c o leuc/c [o <10/mm <sup>3</sup> or <10 µL] y ausencia de cilindros urinarios).	-Normalización de la función renal -Sedimento urinario inactivo (eritros < 5/c, leuc < 5/c, ausencia de cilindros urinarios) -Índice albumina/creatinina <0.2 o apropiado para la edad
<b>REMISION</b>		-Respuesta sostenida por al menos 3-6 meses, pero no podría decirse que se encuentra en remisión completa en ausencia de biopsia.	

#### IV ANTECEDENTES

Los pacientes con nefropatía lúpica clase I (cambios mínimos mesangiales) y clase II (hipercelularidad mesangial con depósitos inmunes confinados al mesangio) generalmente no requieren manejo inmunosupresor (Nivel C). Los pacientes con clase III (depósitos inmunes subendoteliales y cambios proliferativos en <50% de los glomérulos) y clase IV (depósitos subendoteliales y cambios proliferativos glomerulares que implican ≥50% de los glomérulos) requieren una terapia agresiva con glucocorticoides y agentes inmunosupresores. La clase V (depósitos inmunes subepiteliales y engrosamiento membranoso de capilares glomerulares) cuando se combina con III o IV debe ser tratado en de la misma manera que una clase III o IV. Así mismo en la clase V sola (“Nefritis lúpica membranosa pura”) se inicia tratamiento con un esquema específico. Finalmente, la clase VI (esclerosis de ≥90% de los glomérulos) generalmente requiere terapia de reemplazo renal en lugar de inmunosupresión.

## **A) TRATAMIENTO DE NEFROPATÍA LÚPICA EN EDAD PEDIÁTRICA**

Los objetivos terapéuticos de NL incluyen: 1) Alcanzar pronta remisión de afectación renal, 2) Evitar exacerbaciones renales, 3) Prevenir el desarrollo de enfermedad renal crónica y 4) Minimizar efectos iatrogénicos. El tratamiento incluye generalmente una terapia de inducción dirigida a lograr la remisión de NL por medio de terapia inmunosupresora intensiva seguida de terapia de mantenimiento dirigida a evitar exacerbaciones de NL con una inmunosupresión menos intensa. (Ver tabla 4). No se han desarrollado protocolos de tratamiento sin esteroide en niños. <sup>(27)</sup>

**TABLA 4. FARMACOTERAPIA PARA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO DE INICIO EN LA EDAD PEDIÁTRICA**

<b>Terapia de Inducción /terapia inicial</b>
Corticoesteroides + Ciclofosfamida/Micofenolato
<b>Terapia secundaria para enfermedad refractaria</b>
Rituximab
<b>Terapia de mantenimiento</b>
Micofenolato/Azatioprina Hidroxicloroquina/Cloroquina
<b>Terapia anticoagulante</b>
Aspirina/Warfarina/Heparina de bajo peso molecular
<b>Bloqueadores de la renina-angiotensina</b>
Inhibidores de la enzima de angiotensina Bloqueadores del receptor de angiotensina
<b>Terapia diurética</b>
Diuréticos de asa

La respuesta al tratamiento varía en raza y etnia. Las decisiones terapéuticas están mayormente basadas en estudios clínicos de grandes poblaciones de adultos o en estudios de pequeñas cohortes pediátricas.

La primera terapia farmacológica reportada para el tratamiento de NL en edad pediátrica fueron los corticoesteroides, empleando altas dosis (Prednisona 2mg/kg/día) y pulsos intermitentes de esteroide intravenoso (Metilprednisolona 30mg/kg/do) logrando moderada efectividad, siendo la falla de crecimiento el efecto adverso más preocupante. <sup>(28)</sup> Posteriormente se emplearon dosis mensuales de Ciclofosfamida (CFM) intravenosa (IV) como terapia de elección en NL proliferativa. La terapia de CFM IV mas esteroides demostró ser superior a la terapia de inducción exclusiva con esteroide, este protocolo es conocido como *NIH (National Institute Health)*. <sup>(29)</sup>

La toxicidad gonadal, las infecciones graves y la malignidad asociados a este régimen, fueron los eventos adversos más preocupantes. El protocolo de dosis bajas de CFM fue usado inicialmente en adultos Europeos (*Euro-lupus protocol*).

Múltiples estudios retrospectivos en adultos, han demostrado la eficacia de la terapia de inducción y de mantenimiento, con Micofenolato de Mofetilo (MMF), considerada como una terapia más segura. En niños inicialmente demostró ser eficaz como terapia de rescate en NL refractaria, posteriormente fue considerada útil como terapia de inducción y mantenimiento de NL clase II, III y V. <sup>(29,30)</sup>

Existen otros inmunosupresores que han demostrado su eficacia en NL incluyendo Azatioprina (AZA), Tacrolimus (TAC) y Ciclosporina (CSA). El estudio MAINTAIN en adultos, reportó la misma efectividad entre AZA y MMF como terapia de mantenimiento. <sup>(31)</sup>

Un estudio multicéntrico controlado y aleatorizado en 81 pacientes menores de 14 años de edad con NL en China demostró una tasa de respuesta renal completa superior para TAC más prednisona vs CFM más prednisona, con menor frecuencia de efectos adversos (gastrointestinales y leucopenia) con TAC. <sup>(32)</sup>

Actualmente el manejo de la nefropatía lúpica clase IV se ha basado en las recomendaciones del *Childhood Arthritis Rheumatology Research Alliance* (CARRA) que establece una terapia para inducción a la remisión considerando dos opciones de tratamiento inicial: ciclofosfamida intravenosa cada 4 semanas durante 6 meses o el uso de micofenolato de Mofetilo diariamente durante 6 meses, en asociación con glucocorticoides ya sea de forma intravenosa u oral. Desde entonces, diversos estudios se han realizado para valorar la eficacia de ambos esquemas de tratamiento, reportando incluso en muchos de ellos mínima o nula diferencia respecto a la eficacia de cada uno. <sup>(33)</sup>

Existen numerosos estudios observacionales que han demostrado la efectividad de Rituximab (RTX) en enfermedad refractaria, como una terapia adicional de NL tanto en adultos como en niños. <sup>(34, 35)</sup>

Debido al pequeño tamaño de la población y la falta de fondos, se ha considerado poco factible llevar a cabo ensayos clínicos a gran escala en LESj, por lo que los Consensos en el Plan de Tratamiento (CPT) son un enfoque alternativo que busca reducir la variabilidad en la práctica clínica y proporcionará una comparación futura de los pronósticos y estandarización del tratamiento.

El desarrollo del CPT en 2012 por CARRA, para inducción de la NL proliferativa de reciente diagnóstico en LES pediátrico representa un gran avance, proporcionando cuatro estrategias: 1) homogenizar el uso de esteroides, 2) terapia oral exclusiva, 3) terapia oral e intravenosa o 4) terapia intravenosa exclusiva, dando como opción de tratamiento inmunosupresor inicial, ya sea con MMF o CFM mensual (durante 6 meses). Actualmente se encuentran en marcha estudios de investigación para medir la utilidad de estos CPT en pacientes pediátricos. <sup>(36)</sup>

## **B) TERAPIA DE INMUNOSUPRESION MULTI TARGET EN NEFROPATIA LÚPICA**

La tasa de remisión de la NL con los regímenes de tratamiento de inducción actuales, como el MMF o la CFM, además de las dosis altas de esteroide, se ha demostrado que sigue siendo inadecuada (5,8 - 56,2%).<sup>(37,38,39,40)</sup> Peor aún, la toxicidad de la CFM es una grave preocupación; infertilidad, urotoxicidad y oncogenicidad son particularmente preocupantes en mujeres o niños con LES.

Como la patogenia de la NL es compleja, los enfoques de tratamiento que emplean diferentes mecanismos de acción (*multi target*) pueden ser razonables y parecen ser una estrategia de tratamiento prometedora para la NL, como ocurre con la inmunosupresión de los pacientes trasplantados, que posiblemente puede reducir la toxicidad de cada fármaco.

Existen múltiples trabajos, la mayoría realizados en pacientes chinos, que demuestran la eficacia y seguridad de esta triple combinación (esteroide, inmunosupresor oral e inmunosupresor intravenoso) como tratamiento eficaz tanto en la fase de inducción como de mantenimiento.

Con base en el concepto de terapia combinada, utilizada en el trasplante de órganos, *Bao et al.* reportaron por primera vez en 2008 sobre el tratamiento *multi target* de NL clase III o V + IV con MMF + TAC + esteroide vs CFM IV; reportando mayor tasa de respuesta a la terapia de inducción con protocolo *multi target* a los 6 y 9 meses (50 y 65%, respectivamente) vs 5 y 15% respectivamente, con CFM IV.<sup>(41)</sup>

Varios estudios sobre la terapia *multi target* han investigado diversas combinaciones con MMF, tacrolimus, rituximab o mizoribina, pero todos han excluido la CFM.<sup>(42-47)</sup>

La CFM intravenosa en dosis altas (0,75-1 g / m<sup>2</sup>) demostró eficacia en un ensayo controlado aleatorizado que incluyó enfermedad nefrítica grave con tasas de filtración glomerular de 25-80 ml/minuto o con semilunas / necrosis en más de 25 % de glomérulos.<sup>(48)</sup>

Sakai et al. realizaron un estudio piloto prospectivo, abierto, de un solo brazo, reclutando 15 pacientes con nefritis lúpica activa, en donde el protocolo de tratamiento fue una dosis inicial de prednisona de 0,6-1,0 mg / kg / día durante 2 semanas y luego se redujo a una dosis de mantenimiento, CFM intravenosa (500 mg quincenalmente durante 3 meses) y TAC (3,0 mg / día). Tacrolimus se continuó como terapia de mantenimiento. Once pacientes completaron el protocolo de tratamiento y cuatro se retiraron. A los 6 meses, 12 de 15 (80,0%) habían logrado la remisión completa, significativamente más que los controles reportados en la literatura (siete de 18 pacientes, 38,9%).<sup>(49)</sup>

Zhang et al. realizaron un estudio abierto multicéntrico durante 18 meses como una extensión de un estudio previo de terapia de inducción en 19 hospitales en China, para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento *multi target* de mantenimiento en pacientes que habían respondido a las 24 semanas durante la fase de inducción. Los pacientes que habían sido sometidos a terapia de inducción *multi target* continuaron recibiendo terapia *multi target* (TAC 2-3mg/d, MMF 0.50-0.75 g/d, prednisona 10mg/d), y los pacientes que habían recibido tratamiento de inducción con CFM intravenosa recibieron azatioprina (2 mg/kg/día) más prednisona (10 mg/d). Evaluaron la recaída a nivel renal como el principal resultado. Reclutaron a 116 pacientes en el grupo *multi target* y 90 pacientes en el grupo de azatioprina. Los grupos *multi target* y azatioprina tuvieron recaídas

similares (5,47% versus 7,62%, respectivamente); el grupo de azatioprina tuvo más eventos adversos (44.4% versus 16.4% para la terapia *multi target*) y el grupo *multi target* tuvo una menor tasa de abandono a tratamiento debido a eventos adversos (1.7% versus 8.9% para la azatioprina; P = 0.02). Concluyendo así, que la terapia *multi target* como tratamiento de mantenimiento para nefropatía lúpica resultó en una tasa baja de recaída renal y menos eventos adversos, lo que sugiere que la terapia *multi target* es un tratamiento de mantenimiento efectivo y seguro para los pacientes con nefropatía lúpica.<sup>(50)</sup>

*E Aragon, et al.* publicaron los resultados de 12 meses de seguimiento de 16 niños con nefritis lúpica proliferativa que fueron tratados usando un protocolo de inducción *multi-target* basado en pulsos de metilprednisolona IV, micofenolato mofetilo y ciclosporina. Posteriormente analizaron la respuesta renal a largo plazo de estos 16 niños, seguidos por una duración media de 9,2 años (rango 5,8 - 14,2 años). El principal resultado del tratamiento fue la remisión completa. Los resultados secundarios incluyeron la supervivencia del paciente, así como la supervivencia libre de recaídas. Todos los pacientes alcanzaron la remisión renal completa dentro de los 24 meses (mediana de 8,7 meses, rango 4,0 - 24,0 meses). Este estudio reflejó una buena supervivencia del paciente a largo plazo y preservación renal, con un buen perfil de seguridad.<sup>(51)</sup>

Por otra parte *Kaori Mochizuki et al* reportaron el caso de una paciente de 37 años que desarrolló glomerulonefritis rápidamente progresiva, que se diagnosticó histológicamente como NL clase IV/V, con un gran número de semilunas celulares o fibrocelulares (62% de glomérulos). Aunque se consideró que la paciente tenía la forma más grave de NL, se logró la remisión completa dentro de los 6 meses mediante terapia multi-target usando tacrolimus y micofenolato mofetilo combinados con pulsos de metilprednisolona.<sup>(52)</sup>

## V PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se sabe que la Nefritis Lúpica en pediatría es más agresiva, llegando a presentarse hasta en el 50-80% de los pacientes con LES. Reportándose falla al tratamiento de primera línea hasta en el 50% de los casos, motivo por el cual es necesario establecer nuevos esquemas de tratamiento para lograr una remisión completa de la actividad renal y disminuir la progresión a enfermedad renal crónica terminal impactando en morbilidad y mortalidad asociada a LES.

## VI PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es el porcentaje de remisión y/o de recaída en etapa de mantenimiento de niños con nefropatía lúpica clase IV que recibieron terapia *multi-target* en fase de inducción?

## VII JUSTIFICACION

En la actualidad, se plantea el uso de terapia *multi-target*, enfocada en lograr una remisión completa de la afección renal y disminuir con ello complicaciones fatales en pacientes con LES. Se ha estudiado, que el grado de afección renal en pacientes pediátricos en Latinoamérica es más agresivo comparado con otras poblaciones, por esta razón se requiere un manejo inmunosupresor más agresivo.

En nuestro servicio se emplea terapia de inducción *multi-target* (esteroide + CFM + MMF/AZA) desde hace más de 5 años, con respuesta a dicha terapia de un 50 a 77.5% en el periodo de inducción. Sin embargo, no se ha evaluado la permanencia en remisión de dicha terapia a largo plazo (periodo de mantenimiento) que orienten nuestras decisiones terapéuticas, ya que no existen estudios en población hispana que brinden esta información; de esta forma evaluaremos su utilidad en la práctica clínica diaria para hacer posible un mejor tratamiento y por lo tanto mejor calidad de vida durante la evolución de la enfermedad al iniciar un manejo eficaz de forma más temprana que prevenga el desarrollo de enfermedad renal crónica.

El presente estudio describirá la respuesta a tratamiento multitarget en una población con características particulares. Población pediátrica latina, en un hospital de concentración, con factores socioeconómicos asociados que influyen en el efecto terapéutico.

Se describe el efecto de la terapia multitarget a nivel de la nefritis lúpica. Estrategia terapéutica en población pediátrica, con escaso reportes publicados en la literatura. El presente estudio descriptivo es innovador y busca proponer una nueva estrategia u opción de tratamiento.

## VIII OBJETIVOS

### A) PRINCIPALES

- Evaluar la respuesta a terapia *multi-target* de inducción de nefropatía lúpica pediátrica en fase de mantenimiento a los 6, 12, 18, 24, 36, 48 y 60 meses de acuerdo a los criterios ACR, EULAR y CARRA.
- Comparar porcentajes de respuesta según los criterios usados: ACR, EULAR y CARRA

### B) SECUNDARIOS

- Describir los patrones clínicos, inmunológicos e histopatológicos de los pacientes pediátricos con nefropatía lúpica clase IV.
- Identificar los eventos adversos relacionados con la terapia *multi-target* a largo plazo en fase de mantenimiento.

## IX METODOLOGÍA

- **DISEÑO DEL ESTUDIO:**
  - Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo.
- **LÍMITE DEL ESPACIO:**
  - Hospital Infantil de México *Federico Gómez*
- **UNIVERSO DE TRABAJO:**
  - Pacientes con Nefropatía Lúpica juvenil clase IV que recibieron terapia *multi-target* en los últimos 5 años.

### a) Criterios de inclusión:

- Edad menor de 18 años.
- Pacientes con Nefropatía Lúpica Clase IV, estadiada por biopsia renal del Hospital Infantil de México *Federico Gómez*.

### b) Criterios de exclusión:

- Pacientes que no hayan recibido terapia *multi target* en fase de inducción.
- Abandono de tratamiento antes de iniciar fase de mantenimiento.
- Pacientes sin biopsia o biopsia renal con material insuficiente para estadificación.

## X DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE
SEXO	Categoría biológica que hace distinción acorde al conjunto de atributos fenotípicos.	Femenino o masculino	Cualitativa dicotómica
EDAD	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo en años contando desde su nacimiento.	De 1 a 18 años	Cuantitativa discreta
CREATININA	Producto del metabolismo constante normal muscular que se elimina por la orina y es un método indirecto de la función renal.	Valor normal según edad	Cuantitativa continua

<b>TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR</b>	Volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la capsula de Bowman.	-Estadio ERC I: TFG > 90 - Estadio ERC II: TFG 60 – 89 - Estadio ERC III: TFG 30 – 59 - Estadio ERC IV: TFG 15 – 29 - Estadio ERC V: TFG <15	Cuantitativa continua
<b>RANGO DE PROTEINURIA</b>	Presencia de proteínas en orina, tanto si es normal, resultado de situaciones fisiológicas especiales, o patológica.	-Normal: <4mgm2hr -Rango significativo: >4mgm2schr -Rango nefrótico: >40mgm2schr	Cuantitativa continua
<b>RELACION CREATININA-PROTEINURIA URINARIA</b>	Relación de creatina/proteínas en una muestra de orina al azar y la cantidad de proteinuria de 24hrs. Una relación menos a 1 es normal.	-Presencia o ausencia de 500mg de proteína en 24 horas.	Cualitativa dicotómica
<b>ANTICUERPOS ANTINUCLEARES</b>	Titulación de auto anticuerpos que tiene como blanco el material del núcleo celular.	-Mayor a los rangos de referencia. -Menor a los rangos de referencia.	Cualitativa dicotómica
<b>ANTICUERPOS Anti-ADNdc</b>	Titulación de auto anticuerpos que tiene como blanco la molécula de ADN bicatenario.	-Mayor a los rangos de referencia. -Menor a los rangos de referencia.	Cualitativa dicotómica
<b>ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS</b>	Presencia de auto anticuerpos de tipo IgG, IgM e IgA dirigidos contra diferentes tipos de fosfolípidos y proteínas de unión a fosfolípidos.	-Anticoagulante lúpico positivo -Falso positivo para reagina rápida en plasma -Títulos medios o altos de anticuerpos anticardiolipinas (IgA, IgG, ó IgM) -Prueba positiva para Anti beta <sub>2</sub> glicoproteína I (IgA, IgG, ó IgM)	Cualitativa politómica
<b>CLASIFICACIÓN DE NEFRITIS LÚPICA</b>	Según la clasificación de la Sociedad Internacional de Nefrología/ Sociedad de Patología Renal del 2003.	-Clase I: Nefritis Lúpica mesangial mínima. -Clase II: Nefritis Lúpica mesangio - Proliferativa -Clase III: Nefritis Lúpica mesangio - Proliferativa -Clase IV: Nefritis Lúpica Difusa -Clase V: Nefritis Lúpica Membranosa -Clase VI: Nefritis Lúpica Esclerosante avanzada.	Cualitativa continua
<b>TIPO DE REMISIÓN</b>	Indica la respuesta al tratamiento.	-Remisión leve (CARRA) -Remisión Parcial (ACR, EULAR, CARRA) -Remisión Completa (ACR, EULAR, CARRA) -Remisión (EULAR)	Nominal

## XI PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO

Todos los datos fueron analizados estadísticamente mediante el software *IBM SPSS® 22.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA)*.

Las variables cuantitativas se expresaron como medidas de tendencia central mediante media y desviación estándar (DE) o mediana y rango, y las variables categóricas como porcentajes.

## XII CONSIDERACIONES ETICAS

Debido a que se trató de un estudio retrospectivo que únicamente requirió revisión de la información sin evidenciar datos personales, no se considera la existencia de conflictos éticos ni abuso de confidencialidad de la información de los pacientes.

## XIII RESULTADOS

Se incluyeron un total de 40 pacientes con nefropatía lúpica clase IV, que representaron el 56% del total de 71 pacientes con nefritis lúpica con seguimiento consecutivo en nuestra institución durante los últimos 5 años. De los cuales el 75% fueron mujeres, y el 25% hombres, con una edad media al diagnóstico de LESj ( $\pm$  DE) de  $13.3 \pm 2.6$  años (rango 6 a 17 años).

El 90% de los pacientes incluidos presentó afectación renal al diagnóstico de LESj. El 92.5% de los pacientes (37) no presentó ningún grado de enfermedad renal crónica al diagnóstico, un paciente se clasificó como ERC KDOQI III y dos pacientes ERC KDOQI IV. Sólo dos pacientes (5%) ameritaron algún tipo de terapia de sustitución renal (hemodiálisis). Otras características clínicas al diagnóstico de NL se describen en la tabla .5

**TABLA 5. PRINCIPALES MANIFESTACIONES RENALES AL DIAGNÓSTICO DE NEFROPATÍA LÚPICA**

<b>MANIFESTACION RENAL</b>	<b>% DE PACIENTES</b>
Hipertensión arterial secundaria	40%
Síndrome nefrótico	25%
Síndrome nefrótico + Síndrome nefrítico	2.5%
Glomerulonefritis rápidamente progresiva	5%

Todos los pacientes presentaron anticuerpos antinucleares positivos con predominio de patrón homogéneo, en el 90% se documentaron anticuerpos anti DNA de doble cadena positivos y en 37.5% algún tipo de anticuerpo antifosfolípidos positivo.

En la tabla 6 se describen los hallazgos del urianálisis encontrados.

**TABLA 6. PRINCIPALES HALLAZGOS EN EL URIANALISIS AL DIAGNÓSTICO DE NEFROPATÍA LÚPICA**

HALLAZGOS	% DE PACIENTES
Cilindros urinarios	45%
Leucocitos (>5/campo)	37.5%
Eritrocitos (>5/campo)	67.5%
Proteinuria NO significativa (<4mgm2schr)	5%
Proteinuria rango significativo (>4mgm2hr)	37.5%
Proteinuria rango nefrótico (>40mgm2hr)	57.5%

Todos los pacientes cuentan con nefropatía lúpica clase IV, estadificado por biopsia renal, con un promedio de índice de actividad ( $\pm$ DE)  $7.3 \pm 3.3$  (rango de 0 a 15) y de cronicidad ( $\pm$ DE) de  $1.5 \pm 1.7$  (rango de 0 a 8). Sólo dos pacientes (5%) presentaron datos de microangiopatía trombótica.

Como se ha comentado con anterioridad en los pacientes con NL está indicado el uso de un manejo inmunosupresor más agresivo, en comparación a los pacientes con LESj sin afectación renal. En nuestra institución, estos pacientes cuentan además con otros factores de mal pronóstico, como son: edad al diagnóstico, raza y clase histopatológica; además de un alto índice de mal apego al tratamiento. Por lo anterior se empleó doble fármaco inmunosupresor (terapia *multi-target*) en la fase de inducción.

En la tabla 7 se describe el esquema de inducción *multi target* que recibieron los pacientes en fase de inducción, reportándose como inmunosupresor A e inmunosupresor B. El inmunosupresor A, hace referencia a pulsos mensuales de CFM empleados en todos los pacientes, mientras que el inmunosupresor B (MMF o AZA), hace referencia a la terapéutica de inducción concomitante a CFM; considerada como la opción a modificar en caso de respuesta inadecuada tras 7 bolos mensuales de CFM. Encontramos una tasa del 25% de mal apego en la fase de inducción. Trece pacientes ameritaron inicio de Rituximab en fase de inducción por no alcanzar remisión con inmunosupresión *multi target* inicial.

**TABLA 7. ESQUEMA DE INDUCCION *MULTI TARGET* PREVIO A FASE DE MANTENIMIENTO**

<b>INMUNOSUPRESOR</b>	<b>No. DE PACIENTES (%)</b>
<b>Inmunosupresor A:</b>	
Ciclofosfamida mensual (6± 1 mes)	40 (100%)
<b>Inmunosupresor B:</b>	
Micofenolato de mofetilo como primera opción	23 (57.5%)
Azatioprina como primera opción	17 (42.5%)
Cambio de Azatioprina a Micofenolato de mofetilo por pobre respuesta	7 (17.5%)
<b>Refractariedad a inmunosupresor A+B:</b>	
Rituximab	13 (32.5%)

Los pacientes que recibieron terapia de inducción *multi target*, continuaron con inmunosupresor B (azatioprina o micofenolato) más prednisona (10mg/día). En la tabla 8 se describen los porcentajes de respuesta en fase de mantenimiento según los criterios de ACR, EULAR y CARRA expuestos con anterioridad, al inicio de la fase de mantenimiento, a los 6, 12, 18, 24, 36, 48 y 60 meses, así como el número de pacientes que permanecieron en seguimiento en dichos intervalos de seguimiento. El 52.5% de los pacientes completaron todos los criterios de respuesta completa (ACR, EULAR y CARRA) al inicio de la fase de mantenimiento. Como variables de respuesta renal, se incluyeron todas las que componen los criterios antes mencionados: valor de creatinina, tasa de filtración glomerular, rango de proteinuria, sedimento activo (eritrocitos, cilindros urinarios).

Como podemos observar en la tabla 4, el 50% de los pacientes se encontraba en remisión de acuerdo a cualquiera de los criterios de respuesta empleados (ACR, EULAR o CARRA), a los 6 meses con el mismo número de pacientes se observa igual tasa de respuesta con criterios ACR y EULAR y dicha tendencia permanece en el resto de las mediciones, mientras que es más probable alcanzar remisión usando criterios CARRA en cualquier medición, esto podría deberse a que estos criterios fueron desarrollados para su empleo en niños, mientras que los otros dos han sido aprobados únicamente en adultos.

**TABLA 8. PORCENTAJE DE PACIENTES EN SEGUIMIENTO CON RESPUESTA EN FASE DE MANTENIMIENTO**

TIEMPO EN MANTENIMIENTO	ACR		EULAR			CARRA			RECAÍDA
	RESPUESTA PARCIAL	RESPUESTA COMPLETA	RESPUESTA PARCIAL	RESPUESTA COMPLETA	REMISIÓN	RESPUESTA LEVE	RESPUESTA PARCIAL	RESPUESTA COMPLETA	
<b>AL INICIO</b>	30 (75%)	22 (55%)	30 (75%)	24 (60%)	0 (0%)	35 (87.5%)	32 (80%)	21 (52.5%)	0 (0%)
Pacientes que continuaron en seguimiento: 40									
<b>6 MESES</b>	30 (75%)	27 (67.5%)	30 (75%)	27 (67.5%)	0 (0%)	38 (95%)	35 (87.5%)	26 (65%)	0 (0%)
Pacientes que continuaron en seguimiento: 40									
<b>12 MESES</b>	25 (86%)	23 (79%)	24 (82%)	23 (79%)	23 (79%)	27 (93%)	26 (89%)	24 (82%)	2 (6.8%)
Pacientes que continuaron en seguimiento: 29									
<b>18 MESES</b>	20 (90%)	19 (86%)	20 (90%)	19 (86%)	19 (86%)	21 (95%)	21 (95%)	19 (86%)	1 (4.5%)
Pacientes que continuaron en seguimiento: 22									
<b>24 MESES</b>	17 (94%)	16 (88%)	17 (94%)	16 (88%)	16 (88%)	17 (94%)	17 (94%)	16 (88%)	1 (5.5%)
Pacientes que continuaron en seguimiento: 18									
<b>36 MESES</b>	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10(100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	0 (0%)
Pacientes que continuaron en seguimiento: 10									
<b>48 MESES</b>	9 (90%)	9 (90%)	9 (90%)	9 (90%)	9 (90%)	9 (90%)	9 (90%)	9 (90%)	1 (10%)
Pacientes que continuaron en seguimiento: 10									
<b>60 MESES</b>	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	0 (0%)
Pacientes que continuaron en seguimiento: 3									

Los pacientes que no continuaron seguimiento se debió a que se hizo transición a hospital de adultos al completar la mayoría de edad, dichos pacientes continúan en manejo y no han alcanzado el corte de tiempo de la siguiente medición o perdieron seguimiento de la institución.

En los pacientes que continuaron en seguimiento a partir de los 18 meses, es notorio el aumento y permanencia en remisión con cualquiera de los criterios que se emplee. Durante todo los cortes de seguimiento, no existen más de dos pacientes en recaída, lo cual traduce que en nuestros pacientes la terapia *multi target* es una opción de tratamiento efectiva, en una población que por sí misma se considera de mal pronóstico en la respuesta a tratamiento comparado con otras etnias según lo reportado en la literatura.

El apego a tratamiento durante la fase de mantenimiento fue ligeramente mayor que en la fase de inducción (77.5% vs 75%).

Respecto a los eventos infecciosos graves que se presentaron durante la fase de mantenimiento, estos fueron escasos, un paciente presentó neumonía adquirida en la comunidad, otro choque séptico y tres más herpes zoster, el 87.5% (35/40 pacientes) no presentaron ningún proceso infeccioso grave. No se registró ninguna defunción.

## XIV DISCUSIÓN

La edad media del diagnóstico de LES fue de  $13.3 \pm 2.6$  años, con un índice hombre: mujer de 1:3, lo cual es concordante con la literatura. Un porcentaje muy elevado de los pacientes debutó con afectación renal (90%). Las manifestaciones más frecuentes fueron: hipertensión arterial sistémica (40%), seguido por síndrome nefrótico (25%). Sólo el 7.5% de los pacientes cursó con algún grado de enfermedad renal crónica al diagnóstico.

El 95% de los pacientes cursó con algún grado de proteinuria, de los cuales 57.5% alcanzaron rango nefrótico. El 67.5% cursaron con eritrocituria, siendo el hallazgo más común en el sedimento urinario activo, seguido por 45% con cilindros urinarios.

Respecto a los hallazgos inmunológicos, los anticuerpos antinucleares se presentaron positivos en todos los pacientes, siendo el patrón homogéneo el predominante. Los anticuerpos anti ADNdc se reportaron positivos en el 90% de los pacientes y el 37.5% presentó algún tipo de anticuerpo antifosfolípidos.

Todos los pacientes recibieron doble esquema inmunosupresor como terapia de inducción. Se documentó falta de respuesta renal en un 32.5% de los pacientes, mismos que recibieron manejo con Rituximab.

Es importante resaltar el alto porcentaje de mal apego a tratamiento de hasta un 25%, donde las causas más importantes son: pérdida de seguimiento en consulta externa y la falta de administración de los inmunosupresores indicados como parte de la terapia farmacológica. No se documentaron fallecimientos a largo plazo secundarios a procesos infecciosos.

Este estudio mostró que la tasa de recaída de pacientes con NL Clase IV tratados con terapia *multi target* fue entre el 4.5 a 6.8%, lo cual es incluso menor a lo reportado por otros autores, esto podría deberse a que más del 52.5% de los pacientes lograron la remisión completa al inicio del mantenimiento, mientras que en otros estudios la tasa de remisión completa al final de la terapia de inducción es de alrededor del 10%. La mayor tasa de respuesta completa al final de la inducción podría relacionarse a una menor tasa de recaída durante el mantenimiento. Por lo tanto, la eficacia de la terapia *multi target* de la fase de inducción proporciona una oportunidad para prevenir recaídas y estabilizar la función renal durante la fase de mantenimiento.

El pronóstico de los pacientes con NL se ve afectado directamente por daño a órgano diana e indirectamente por complicaciones de la terapia. Los efectos secundarios de los inmunosupresores deben considerarse durante el uso a largo plazo, sin embargo en nuestro estudio la tasa de eventos infecciosos graves fue únicamente del 12.5%; no se reportó ningún evento neoplásico, ni defunciones de nuestra cohorte.

## **XV CONCLUSIÓN**

No existen estudios publicados en Latinoamérica, ni en México que evalúen la efectividad de la terapia *multi target* de inducción a largo plazo en nefropatía lúpica pediátrica, por lo que el presente estudio aporta por primera vez una evidencia de la eficacia y la seguridad de esta terapia, lo cual proporciona una opción para prevenir recaídas y estabilizar la función renal durante la fase de mantenimiento.

La recaída de la enfermedad renal es un problema para los pacientes que alcanzan la remisión después del tratamiento de inducción, afectando el pronóstico a largo plazo. La terapia *multi target* como tratamiento de inducción resultó en una tasa baja de recaída renal a largo plazo y menor frecuencia de eventos infecciosos, lo que sugiere que es una opción terapéutica efectiva y segura a largo plazo.

Actualmente existe gran heterogenicidad en el uso de terapia inmunosupresora para el manejo de nefritis lúpica y la forma de evaluar la remisión, por lo que es difícil comparar nuestros resultados con otros estudios ya que no existe una guía terapéutica específica para esta entidad, sin embargo recientemente se aprecia un incremento en el empleo de terapia *multi target* en todo el mundo reflejando la complejidad y dificultad de tratar esta patología.

Nuestro estudio aporta por primera vez en la literatura:

- Descripción de los patrones clínicos de nefropatía lúpica clase IV de una gran cohorte pediátrica de nuestra Institución.
- Evidencia de disminución de la tasa de recaída a largo plazo.
- Tasa baja de infecciones graves.
- No se documentaron fallecimientos.
- Se trata de un estudio innovador y único en su tipo como propuesta de tratamiento en el manejo de Nefropatía Lúpica Clase IV en pediatría.

Todo lo anterior logrando la remisión en una población de alto riesgo, lo cual podría extrapolarse a otras poblaciones. Sin embargo, se necesita un ensayo aleatorizado, controlado y multicéntrico para evaluar en mayor medida la eficacia y la seguridad de la terapia *multi target* como tratamiento de mantenimiento para pacientes con NL.

## XVI LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

Al tratarse de un estudio retrospectivo, los datos recopilados se obtuvieron de los expedientes clínicos, pudiendo presentarse sesgo de información. Tampoco contamos con mediciones de índice albumina/creatinina debido a falta de disponibilidad en la Institución, por lo que para valorar respuesta utilizamos rango de proteinuria. A su vez la muestra, no es lo suficientemente amplia para considerarse como estadísticamente significativa. Sin embargo, por ser él LES considerada una enfermedad rara y en la cual existen pocos estudios en relación a este tema en niños. Consideramos que los datos que plasmamos en este reporte son significativamente trascendentales, innovadores y de punto de partida para realizar estudios controlados que validen nuestra propuesta. El estudio puede ser considerado como una opción terapéutica segura al no tener muertes asociadas a inmunosupresión y pocas infecciones.

## XVII CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	2017						2018					
	JUL	AGO	SEPT	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAYO	JUN
Selección de tutores y tema	X											
Revisión bibliográfica		X	X	X								
Diseño de estudio				X	X	X						
Registro de título/tema			X									
Presentación de anteproyecto						X						
Selección de expedientes						X						
Revisión de expedientes							X	X	X			
Redacción de marco teórico									X	X		
Reporte de avances										X		
Análisis de resultados											X	
Redacción de proyecto final											X	X

<b>Entrega</b>													<b>X</b>
----------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	----------

## XVIII REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. TA Morgan, L. Watson, LJ McCann. *Children and adolescents with SLE: not just Little adults*. *Lupus* (2013) 22, 1309-1319.
2. Ruperto N, Bazso A, Ravelli A, Malattia C, Filocamo G, Pistorio A, et al. *The Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO)*. *Lupus* 2007; 16:670–6.
3. M Petri, AM Orbai, GS Alarcón, C Gordon, JT Merrill, et al. *Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus*. *Arthritis & Rheumatism* Vol. 64, No. 8, August 2012, pp 2677–2686.
4. Hui-Yuen, LF Imundo, C Avitabile, et al. *Early versus later onset childhood-onset systemic lupus erythematosus: clinical features, treatment and outcome*. *Lupus* (2011) 20, 952–959.
5. Tucker LB, Uribe AG, Fernandez M, Vila LM, McGwin G, Apte M, et al. *Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII)*. *Lupus* 2008; 17:314–23.
6. Petty, Laxer, Lindsley, Wedderburn, et al. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Elsevier, 7 ed, 2016, pp 119.
7. Maroz N, Segal MS. *Lupus nephritis and end-stage kidney disease*. *The American Journal of the medical sciences* 2013; 346(4), 319-323.
8. Parikh SV, Rovin BH. *Current and Emerging Therapies for Lupus Nephritis*. *J Am Soc Nephrol* 2016, 27(10):2929-2939.
9. Hoover PJ, Costenbader KH. *Insights into the epidemiology and management of lupus nephritis from the US rheumatologist's perspective*. *Kidney Int* 2016, 90(3):487-492.
10. Bao L, Cunningham PN, Quig RJ. *Complement in Lupus Nephritis: New Perspectives*. *Kidney Dis (Basel)* 2015, 1(2):91-99.
11. Hanrotel-Saliou C, Segalen I, Le Meur Y, Youinou P, Renaudineau Y. *Glomerular antibodies in lupus nephritis*. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011, 40(3):151-158.
12. Almaani S, Meara A, Rovin BH. *Update on Lupus Nephritis*. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017, 12(5):825-835.
13. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. *The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited*. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 241-50.
14. Corwin HL, Schwartz MM, Lewis EJ. *The importance of simple size in the interpretation of renal biopsy*. *Am J Nephrol* 1988; 8: 85-9.
15. Brunner HI, Bennett M, Abulaban K, et al. *Development of a novel renal activity index of lupus nephritis in children & Young adults*. *Arthritis Care Res* 2016; 68:1003-11.
16. Boneparth A, Ilowite N. *Comparison of renal response parameters for juvenile membranous plus proliferative lupus nephritis versus isolated proliferative lupus nephritis: a cross-sectional analysis of the CARRA Registry*. *Lupus* 2014; 23: 898-904.
17. Hinze CH, Suzuki M, Klein-Gitleman M, et al. *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a predictor of the course of global and renal childhood-onset systemic lupus erythematosus disease activity*. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 2772-81.
18. Sule SD, Moodalbail DG, Burnham J, Fivush B, Furth SL. *Predictors of kidney disease in a cohort of pediatric patients with lupus*. *Lupus* 2015; 24: 862-8.
19. Kavanaugh AF, Solomon DH. *Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-DNA antibody tests*. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 546-55.

20. Sturfelt G, Truedsson L. *Complement and its breakdown products in SLE*. Rheumatology 2005; 44: 1227-32.
21. Watson L, Tullus K, Pilkington C, et al. *Urine biomarkers for monitoring juvenile lupus nephritis: a prospective longitudinal study*. Pediatric Nephrol 2014; 29: 397-405.
22. Pereira T, Abitbol CI, Seeherunvong W, et al. *Three decades of progress in treating childhood-onset lupus nephritis*. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6: 2192-9.
23. Vachvanichsanong P, Dissaneewate P, McNeil E. *Twenty-two years experience with childhood-onset SLE in a developing country: are outcomes similar to developed countries?* Arch Dis Child 2011; 96: 44-9.
24. Rianthavorn P, Buddhasri A. *Long term renal outcomes of childhood-onset global and segmental diffuse proliferative lupus nephritis*. Pediatr Nephrol 2007; 22: 77-83.
25. Aragon E, Resontoc LP, Chan YH, et al. *Long-term outcomes with multi-targeted immunosuppressive protocol in children with severe proliferative lupus nephritis*. Lupus 2016; 25:399-406.
26. Lee BS, Cho HY, Kim EJ, et al. *Clinical outcomes of childhood lupus nephritis: a single center's experience*. Pediatr Nephrol 2007; 22: 222-31.
27. Henderson L, Masson P, Craig JC, et al. *Treatment for lupus nephritis*. Cochrane Database Syst Rev 2012; 12.
28. Barron KS, Person DA, Brewer EJ, Jr., Beale MG. *Pulse methylprednisolone therapy in diffuse proliferative lupus nephritis*. J Pediatr 1982; 101: 1374-1
29. Lau KK, Ault BH, Jones DP, Butani L. *Induction therapy for pediatric focal proliferative lupus nephritis: cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil*. J Pediatric Health Care 2008; 22: 282-8.
30. Kizawa T, Nozawa T, Kikuchi M, et al. *Mycophenolate mofetil as maintenance therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus patients with severe lupus nephritis*. Mod Rheumatol 2014; 25:210-4.
31. Silverman ED, Lang B. *An overview of the treatment of childhood SLE*. Scand J Rheumatol 1997; 26:241-6.
32. Chen W, Tang X, Liu Q, 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; 57:235-44.
33. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. *American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis*. Arthritis care & research, 2012; 64(6), 797-808.
34. Lehman TJ, Singh C, Ramanathan A, et al. *Prolonged improvement of childhood onset systemic lupus erythematosus following systematic administration of rituximab and cyclophosphamide*. Pediatr Rheumatol 2014; 12:3.
35. Watson L, Beresford MW, Maynes C, et al. *The indications, efficacy and adverse events of rituximab in a large cohort of patients with juvenile-onset SLE*. Lupus 2015; 24:10-7.
36. Mina R, von Scheven E, Ardoin SP, et al. *Consensus treatment plans for induction therapy of newly diagnosed proliferative lupus nephritis in juvenile systemic lupus erythematosus*. Arthritis Care Res 2012; 64: 375-83.
37. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. *Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis*. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 1103–1112.
38. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, et al. *Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis*. N Engl J Med 2005; 353: 2219–2228.

39. Lu F, Tu Y, Peng X, et al. *A prospective multicentre study of mycophenolate mofetil combined with prednisolone as induction therapy in 213 patients with active lupus nephritis.* Lupus 2008; 17: 622–629.
40. Li X, Ren H, Zhang Q, et al. *Mycophenolate mofetil or Tacrolimus compared with intravenous cyclophosphamide in the induction treatment for active lupus nephritis.* Nephrol Dial Transplant 2012; 27: 1467–1472.
41. BaO H, Liu ZH, Xie HL, Hu WX, Zhang HT, Li LS. *Successful treatment of class VpIV lupus nephritis with multitarget therapy.* J Am Soc Nephrol 2008; 19: 2001–2010.
42. Liu Z, Zhang H, Liu Z, et al. *Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial.* Ann Intern Med 2015; 162: 18–26.
43. Ikeuchi H, Hiromura K, Takahashi S, 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: 618–625.
44. Tanaka H, Aizawa T, Watanabe S, Oki E, Tsuruga K, Imaizumi T. *Efficacy of mizoribine-tacrolimus-based induction therapy for pediatric lupus nephritis.* Lupus 2014; 23: 813–818.
45. Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, et al. *Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids.* Ann Rheum Dis 2013; 72: 1280–1286.
46. 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: 3939–3948.
47. 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; 22: 1135–1141.
48. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. *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 Rheum Dis 2012; 71: 1771–1782.
49. Sakai R, Kurasawa T, Nishi E, Kondo T, Okada Y, Shibata A, Nishimura K, Chino K, Okuyama A, Takei H et al: *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.* Lupus 2017:961203317719148.
50. Zhang H, Liu Z, Zhou M, Liu Z, Chen J, Xing C, Lin H, Ni Z, Fu P, Liu F et al. *Multitarget Therapy for Maintenance Treatment of Lupus Nephritis.* J Am Soc Nephrol 2017.
51. E Aragon, LP Resontoc, YH Chan, YW Lau, et al. *Long-term outcomes with multi-targeted immunosuppressive protocol in children with severe proliferative lupus nephritis.* Lupus (2016) 25, 399–406.
52. Kaori Mochizuki, Ken Kayakabe, Keiju Hiromura, Masayasu Ando, Noriyuki Sakurai et al. *Successful treatment of severe crescentic lupus nephritis by multi-target therapy using Tacrolimus and mycophenolate mofetil.* CEN Case Rep. Japanese Society of Nephrology 2014.