



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES  
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO  
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

**EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA A  
INHIBIDORES DE CALCINEURINA EN  
PACIENTES MESTIZOS-MEXICANOS CON  
NEFRITIS LÚPICA**

TESIS  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA  
EN NEFROLOGÍA

PRESENTA  
**DR. IRVING GASTON RAMIREZ SANTANA**

TUTOR DE TESIS  
DR. MARIO EDUARDO ALAMILLA SANCHEZ



CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2023



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.

**CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE  
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO**

**AUTORIZACIONES**

---

**Dra. Denisse Añorve Bailón**  
**Subdirectora de enseñanza e investigación**

---

**Dr. José Luis Aceves Chimal**  
**Encargado de la coordinación de enseñanza**

---

**Dr. Julio Manuel Flores Garnica**  
**Jefe de servicio**

---

**DR. MARIO EDUARDO ALAMILLA SANCHEZ**  
**Profesor titular y Asesor de la tesis**

Este trabajo de tesis con número de registro: 196.2023 presentado por el Dr. Irving Gastón Ramírez Santana y se presenta en forma con visto bueno por el tutor principal de la tesis Dr. Mario Eduardo Alamilla Sánchez con fecha agosto de 2023 para su impresión final.

---

**Dra. Denisse Añorve Bailón**

**Subdirectora de enseñanza e Investigación**

---

**Dr. Mario Eduardo Alamilla Sánchez**

**Investigador Principal.**



**GOBIERNO DE  
MÉXICO**



**NUEVO  
ISSSTE**  
INSTITUTO DE SEGURIDAD  
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"  
DIRECCIÓN  
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN

Oficio: No. **96.230.1.3.2/507/2023**  
Asunto: **Protocolo Retrospectivo Aprobado**

Ciudad de México a 10 de mayo de 2023

**Dr. Mario Eduardo Alamilla Sánchez.**  
**Responsable del Proyecto**  
**Servicio Nefrología**  
**Presente.**

Se hace de su conocimiento que el protocolo de investigación titulado: **EVALUACION DE RESPUESTA A INHIBIDORES CALCINEURINA EN PACIENTES MESTIZOS MEXICANOS CON NEFRITIS LUPICA.** El cual ha sido evaluado como **protocolo retrospectivo y/o sin riesgo** en sesión conjunta por los comités de Investigación. Ética en Investigación y Bioseguridad locales quienes lo han aprobado y ha quedado registrado en el Departamento de Investigación dependiente de la Dirección Médica con Folio: **196.2023.**

Donde funge como responsable del trabajo de investigación de fin de curso del servicio **Nefrología** el residente: **Dr. Irving Gastón Ramírez Santana** que a partir de esta fecha podrá iniciar la investigación y **deberá** cumplir cabalmente con lo estipulado en la Ley General de Salud en materia de Investigación en seres humanos.

Así mismo deberá entregar a esta Coordinación de forma trimestral el **"Formato de Seguimiento"** donde se consignen los avances de la investigación en cuestión. De la misma manera en el mismo formato al término de la investigación se deben de incluir los resultados y conclusiones del mismo, para poder dar por concluida la investigación.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo y lo invito a seguir en el camino de la investigación en salud.

**ATENTAMENTE**

**Dr. Paul Mondragón Terán**  
**Coordinador de Investigación**

**Vo. Bo.**

**Dra. Denisse Añorve Bailón**  
**Subdirectora de Enseñanza e Investigación**

c.c.p.- Minuta Coordinación de Investigación.  
PMT/yfc\*



Av. Félix Cuevas No. 540, Col. Del Valle. C.P. 03229,  
Alcaldía Benito Juárez Ciudad de México CDMX  
Teléfono: 52005003 Extensión: 14613

[www.issste.gob.mx](http://www.issste.gob.mx)



**2023**  
**Francisco**  
**VILLA**

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a todas aquellas personas que, de una manera u otra contribuyeron a la realización de esta tesis y me brindaron su apoyo incondicional a lo largo de este camino académico.

### ***A mi Alma Mater, el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE:***

*Por haberme permitido la oportunidad de ser parte de él*

### ***A mis profesores:***

*Mi más sincero agradecimiento, gracias a su apoyo, conocimientos y orientación han sido fundamentales.*

### ***A mi asesor y director de tesis:***

*Dr. Mario Eduardo Alamilla Sánchez; por su sabiduría, guía y motivación para alcanzar las diversas metas académicas. Su conocimiento y consejos fueron fundamentales durante mi formación académica.*

### ***A mis padres y hermana:***

*Quienes desde el inicio me apoyaron en los momentos difíciles, me enseñaron la importancia de la perseverancia. Gracias por ser mi mayor inspiración y por darme su amor incondicional. Sin su apoyo, nada hubiera sido posible*

### ***A mi pareja:***

*Por su paciencia, comprensión, y aliento durante las horas de estudio u trabajo. Gracias por ser mi motivación y por estar a mi lado siempre en cada paso que doy.*

### ***A mi abuela:***

*Por haber siempre creído en mí y me impulso a perseguir mis sueños. DEP*

### ***A Hamlet y compañía:***

*Gracias por siempre estar.*

## ÍNDICE.

Resumen.....	8
Marco teórico.....	10
Planteamiento del problema.....	24
Preguntas de investigación.....	26
Justificación.....	27
Hipótesis de investigación.....	29
Objetivos.....	30
Material y métodos.....	19
Diseño del estudio.....	19
Material y métodos.....	31
Análisis estadístico.....	39
Aspectos éticos.....	40
Resultados.....	43
Discusión.....	63
Conclusiones.....	67
Referencias bibliográficas.....	68

## **ABREVIATURAS.**

AMF: Acido micofenólico

Anti-dsDNA: ADN anti doble cadena

ARA II: Antagonistas de receptores angiotensina II.

CsA: Ciclosporina

CYC: Ciclofosfamida

DM: Diabetes mellitus

ERC. Enfermedad renal crónica

FK: Tacrolimus

ICN :Inhibidores de calcineurina

IECA : Inhibidores enzima convertidora de angiotensina

LES: Lupus eritematoso sistémico

MMF: Micofenolato de mofetilo

MTX: Metrotexato

NL. Nefritis lúpica.

PDN: Prednisona



## RESUMEN.

**Introducción:** La nefritis lúpica afecta aproximadamente al 40-70% de los pacientes con lupus, eritematoso sistémico (LES). Con una morbi-mortalidad significativas, aunque la tasa de supervivencia ha presentado una mejoría continua hasta el 96% de la actualidad, presenta tasa de remisión de solo el 40% con hasta el 10% progresando a requerimiento de diálisis. Los pacientes con respuesta a tratamiento tienen una mayor supervivencia. La respuesta varía en función del grupo étnico, por ello es importante contar con tratamientos efectivos y seguros para cada grupo étnico. Este podría ser el caso de la respuesta a inhibidores de calcineurina, quienes han demostrado ser efectivos en otras poblaciones.

**Objetivo.** Evaluar la respuesta a inhibidores de calcineurina en población mexicana con nefritis lúpica.

**Método:** Estudio de cohorte histórica, a partir de pacientes con nefritis lúpica atendidos en el Centro Medico Nacional "20 de Noviembre" de enero de 2008 a diciembre de 2022. Se evaluó la respuesta a tratamiento a los 6,12 y 18 meses, Con esta información, se realizó un análisis estadístico descriptivo e inferencial.

**Resultados:** En este estudio participaron 42 pacientes, 35 (85.7%) hombres y 7 (14%) mujeres. La edad promedio fue de 37 años. A los 6 meses de tratamiento, 26 (62%) tuvieron una respuesta combinada, 16 (38%) no tuvieron respuesta. A los 12 meses 19 (79%) con respuesta combinada, 5(20%) sin respuesta. La respuesta a tratamiento a los 6 meses fue similar entre inhibidores de calcineurina (52%vs 50%) sin embargo a los 12 meses la respuesta con tacrolimus fue de 57% vs 40% con ciclosporina. La respuesta en resistentes a tratamiento se obtuvo 63% respuesta a los 6 meses y 76% a los 12 meses. No se documentaron eventos adversos

significativos. Se encontró disminución de la proteinuria significativa a los 6 meses de tratamiento, la cual persistía con significancia estadística a los 12 meses ( $P:<0.0001^*$ ). Se dividieron a los pacientes en 2 grupos (sin respuesta y con respuesta) y se analizaron si algunas características iniciales influían en la respuesta a tratamiento, sin encontrar significancia estadística en ninguna.

**Discusión:** Se demostró la utilidad de los inhibidores de calcineurina en pacientes con nefritis lúpica, con respuesta completa en el 40% de los pacientes a 6 meses y 50% a 12 meses, sin importantes diferencias entre los tipos de inhibidor de calcineurina, con una respuesta combinada del (62%) a 6 meses y (79%) a 12 meses, similar a la obtenida en estudios previos en poblaciones asiáticas. Son una opción adecuada en pacientes refractarios a otros tratamientos.

**Conclusiones:** Este estudio aporta evidencia sobre la eficacia de los inhibidores de calcineurina en población mexicana demostrando que son una buena opción en pacientes con esquema de inmunosupresión de novo, brotes o refractarios a otros esquemas de tratamiento.

## MARCO TEÓRICO.

### Introducción.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune con manifestaciones muy heterogéneas que provoca inflamación crónica y daño sistémico. Se diagnostica clínica y serológicamente con la suma de criterios clínicos-patológicos y serológicos que incluye la detección de diversos auto-anticuerpos<sup>1</sup>. "*Lupus*" es un término latino que significa "lobo", ya que las erupciones faciales características del LES son parecidas a la mordedura de un lobo<sup>2</sup>.

Una manifestación común y severa de las personas que padecen lupus eritematoso sistémico es la nefritis lúpica (NL) hasta el 50% de los pacientes con LES tienen manifestaciones clínicas compatibles con NL<sup>3</sup>. Esta generalmente se presenta en un periodo de tres a cinco años después del diagnóstico del LES<sup>4</sup>. La NL es una entidad patológica heterogénea la cual tiene diversas manifestaciones clínicas y grados severidad.

La evidencia histológica de nefritis lúpica está presente en la mayoría de los pacientes con LES, incluso en aquellos que no presentan la enfermedad renal, incluso en autopsias se ha encontrado hallazgos compatibles con nefritis lúpica hasta en el 95% de los pacientes<sup>5</sup>.

Como herramientas diagnosticas de la nefritis lúpica, se cuenta con la medición de creatinina seriada, la estimación de filtración glomerular, la búsqueda de proteínas de orina por medio de los índices de albúmina y creatina en orina, proteína y creatinina en orina, las recolecciones de 24 horas de orina<sup>1</sup>. Esto sirve para detectar

manifestaciones de NL como lo es el aumento en el valor de la creatinina sérica desde el valor inicial, la presencia anormal de proteinuria, y la hematuria de origen glomerular. Dado que la nefritis lúpica presenta una morbilidad y mortalidad significativas, asociándose con una progresión en 10 años de hasta el 10% a enfermedad renal terminal<sup>6</sup>, así como mayor mortalidad de eventos cardiovasculares, complicaciones infecciosas y metabólicas.

Un aspecto importante es que tanto la severidad como la respuesta a tratamiento varía en función de la raza del paciente.<sup>7</sup> Se ha documentado que la raza latinoamericana presenta una manifestación más severa de la enfermedad y mayor mortalidad<sup>7</sup>. La detección y el tratamiento a tiempo de la enfermedad renal puede mejorar la calidad de vida de los pacientes y aumentar su supervivencia.<sup>8</sup>

Con el desarrollo de esquemas de tratamientos para nefritis lúpica, la tasa de supervivencia a 5 años de los pacientes con NL ha mostrado una mejora continua del 44 % en 1953–69, el 82 % en 1990–95 y casi el 96 % en la actualidad<sup>9</sup> Esto es gracias al uso de los regímenes estándares basados en ciclofosfamida y micofenolato de mofetilo, además han logrado una mayor sobrevida renal y mejor calidad de vida.<sup>10</sup>

Sin embargo, las tasas de remisión no son las óptimas ya que solo el 40% logra remisión<sup>11</sup> y en los pacientes que no tienen respuesta, presentan una mayor mortalidad y progresión a diálisis<sup>11</sup>. El riesgo de recaída sigue siendo considerablemente alto<sup>11</sup> y también la presencia de toxicidad o efectos adversos asociado a tratamiento es alta y no son seguros en embarazo y lactancia<sup>12-15</sup>

Los inhibidores de la calcineurina (ICN) ciclosporina A y tacrolimus son otra opción de tratamiento en la nefritis lúpica, se han probado ampliamente en NL, demostrando ser seguros en embarazo y lactancia y con menores efectos adversos, con resultados muy alentadores, sin embargo, los estudios reportados se enfocan en población asiática<sup>16-19</sup>

El propósito del tratamiento de la nefritis lúpica es normalizar la función renal o la prevención del deterioro progresivo de su función con el menor número de efectos adversos asociados. Existe variabilidad en la respuesta a tratamiento de acuerdo al grupo étnico<sup>7</sup> por lo que el objetivo de este estudio es evaluar la respuesta en población mestiza mexicana con esta enfermedad para identificar fortalezas y debilidades del tratamiento.

### **Antecedentes.**

La nefritis lúpica es una manifestación común del LES. Es causada principalmente por una reacción de hipersensibilidad tipo 3, que resulta en la formación de complejos inmune<sup>21</sup>. El ADN anti-doble cadena (anti-dsDNA, por sus siglas en inglés) se une al ADN, y forma un complejo inmunitario anti-dsDNA<sup>20</sup>. Estos complejos inmunes se depositan en el mesangio, el espacio subendotelial y/o subepitelial cerca de la membrana basal glomerular del riñón<sup>21</sup>. Una vez depositados, activan el sistema de complemento, generando factores quimiotácticos con la entrada resultante de neutrófilos y otras células inflamatorias, ocasionando lesión celular epitelial podocitaria, inflamación crónica ocasionando necrosis fibrinoide y reducción función renal.<sup>22</sup>

Se ha documentado que en la fisiopatogenia de la NL existen componentes genéticos que pueden predisponer a un paciente con LES a desarrollar NL, con un riesgo relativo en familiares de primer grado del 5.9%<sup>23</sup>. Se ha encontrado que los polimorfismos en el alelo que codifica para los receptores de inmunoglobulina en los macrófagos y las variaciones del gen APOL1, que se encuentran exclusivamente en las poblaciones afroamericanas con LES, están asociados con la predisposición a desarrollar nefritis lúpica<sup>24-25</sup>. Aunque se han involucrado genes individuales en la patogénesis de LES, en la mayoría de los pacientes la etiología es multigénica, mediante estudios de asociación del genoma completo se han identificado más de 80 genes asociados con NL<sup>26</sup> .

Galindo-Izquiero *et al* <sup>27</sup>, realizaron pruebas histológicas a pacientes con LES y confirmaron que el 30.5% de ellos, padecía nefritis lúpica. La edad media para el diagnóstico fue de 28.4 años. El riesgo de desarrollar nefritis lúpica en su forma más severa fue significativamente mayor en hombres jóvenes e hispanos.

La mayoría de los pacientes con LES desarrollan nefritis lúpica en la etapa temprana de la enfermedad. El LES se observa con mayor frecuencia en mujeres que rondan los 30 años, y pueden desarrollar nefritis lúpica de los 20 a los 40 años<sup>28</sup>. Los niños con LES pueden tener más probabilidades de desarrollar una enfermedad renal comparados con los adultos <sup>29-30</sup>. Relacionado con el sexo, la prevalencia de LES es mayor en mujeres (relación mujer-hombre de 9:1), sin embargo, se ha documentado que la enfermedad renal más severa es más común en hombres con LES, sobre todo si el inicio de la enfermedad es a edades tempranas <sup>6</sup>. Las poblaciones que puede desarrollar LES con mayor frecuencia son los afroamericanos, asiáticos y latinos comparados con los caucásicos, y la prevalencia más alta se observa en los caribeños<sup>7</sup>. Aunque la nefritis lúpica es más común en los asiáticos que en los caucásicos, los resultados a 10 años muestran que la tasa de supervivencia es mayor en los asiáticos<sup>31</sup>

La enfermedad de nefritis lúpica parece ser más prevalente en grupos de afroamericanos, chinos y caucásicos. Un estudio comparativo de LES informó que la enfermedad renal, definida por los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés), como proteinuria diaria >500 mg o de una biopsia compatible con nefritis lúpica, ocurrió en el 45 % de los afroamericanos, el 42 % de los chinos y el 30 % de los pacientes caucásicos, respectivamente<sup>32</sup>. Otro grupo multi-centrico de Estados Unidos de América con LES reportó que la enfermedad renal la padecían 51% de los afroamericanos el 43% de los hispanoamericanos, y solo el 14% de los caucásicos<sup>33</sup>. En un estudio prospectivo de 216 pacientes chinos con LES de nueva aparición, el 31 % de los pacientes tenían enfermedad renal activa como presentación inicial.<sup>34</sup>La incidencia global acumulada de la enfermedad renal fue del 60 % a los 5 años del diagnóstico de LES <sup>35</sup>. Los pacientes con NL representan el 2% de los pacientes en

hemodiálisis<sup>36</sup> Estos estudios demuestran que la afectación renal por lupus es más común en afroamericanos, seguidos por hispanos y chinos en comparación con los caucásicos.

### **Fisiopatología de nefritis lúpica.**

La nefritis lúpica es definida como una reacción de hipersensibilidad tipo 3, ya que el mecanismo principal es la formación de complejos inmunes.

La autoinmunidad es determinante en el desarrollo de la nefritis lúpica que conduce a la producción de autoanticuerpos que se dirigen contra los elementos nucleares. Los autoanticuerpos más relevantes para la patogénesis de nefritis lúpica son los anticuerpos anti-dsDNA que pueden reaccionar de forma cruzada con la membrana basal glomerular<sup>20-21</sup>. Los autoanticuerpos de mayor afinidad pueden generar complejos inmunitarios intra-vasculares que se depositan en los capilares glomerulares. La razón del depósito de estos complejos inmunitarios es que tienen una mayor afinidad por la membrana basal aniónica<sup>20-21</sup>.

Otro mecanismo de lesión es la formación de complejos inmunes *in situ* al unirse a antígenos que ya están ubicados en la membrana basal glomerular. Los complejos inmunes inducen una respuesta inflamatoria mediante la activación del sistema del complemento<sup>22</sup> y el reclutamiento de células inflamatorias. La trombosis glomerular es otro fenómeno que puede determinar la patogenia de la nefritis lúpica, particularmente en pacientes con síndrome anti fosfolípido. También se cree que es el resultado de una interacción entre anticuerpos y proteínas fosfolipídicas cargadas negativamente<sup>37</sup>.

Un factor de riesgo no genético, implicado en la fisiopatogenia de NL son las alteraciones en la microbiota intestinal<sup>38</sup> se ha documentado un aumento en la población de algunas especies bacterianas (como los bacteroidetes) en el intestino de pacientes con SLE, así como la disminución de otras (Firmicutes). Esto aunado

a la translocación bacteriana, generaría la expresión de genes productores de interferón y producción de auto anticuerpos.

### **Criterios diagnósticos de nefritis lúpica.**

La presentación de la enfermedad renal en el LES es variable, desde asintomática (detectada por biopsia renal de rutina o nefritis lúpica “silenciosa”), trazas de proteinuria o sedimentos urinarios activos (hematuria microscópica, piuria o cilindros celulares), hasta proteinuria más grave (lesiones nefróticas) y síndrome nefrítico agudo con progresión rápida a insuficiencia renal aguda. Ocasionalmente, los pacientes pueden presentar insuficiencia renal crónica, insuficiencia renal aislada e hipertensión como manifestación inicial<sup>1</sup>

La amplia gama de padecimientos de la nefritis lúpica no necesariamente se correlaciona con los hallazgos histológicos renales. Un estudio retrospectivo de 21 pacientes con LES con niveles bajos de proteinuria (<1 g/día) que se sometieron a una biopsia renal mostró que la nefritis lúpica proliferativa estaba presente en el 57% de los pacientes<sup>39</sup>. Esto enfatiza la importancia de la biopsia renal como herramienta diagnóstica.

### **Tratamiento de nefritis lúpica.**

La terapia para la nefritis lúpica debe tener como propósito el control sintomático, la preservación de la función renal, la reducción de los brotes renales, la prevención de complicaciones relacionadas con el tratamiento y, en última instancia, la reducción de la mortalidad<sup>40</sup>. La terapia inmunosupresora para la nefritis lúpica se divide en dos fases: la fase de inducción debe reducir la inflamación y la lesión glomerular; y la fase de mantenimiento tiene como propósito disminuir los riesgos a largo plazo de brotes renales y deterioro de la función renal.



Las terapias adjuntas, como el control vigoroso de la presión arterial a <120/80 mmHg, pueden retardar el deterioro de la función renal. Es obligatorio el uso temprano de agentes de protección renal, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II<sup>40</sup>. La hiperlipidemia también debe controlarse para ofrecer protección contra la enfermedad vascular acelerada, particularmente en el tipo membranoso de nefritis lúpica. El calcio y la vitamina D deben complementarse adecuadamente para reducir el riesgo de agravamiento de la actividad de la enfermedad relacionada con la deficiencia de vitamina D y para proteger contra la osteoporosis<sup>41</sup>. Se puede considerar la aspirina en dosis bajas en pacientes con evidencia histológica de nefropatía por síndrome anti fosfolípido, aunque no hay evidencia publicada que apoye este tratamiento. Se puede considerar la anticoagulación en pacientes con niveles nefróticos persistentes de proteinuria y la presencia de anticuerpos anti fosfolípidos<sup>42</sup>.

La clasificación histológica actual de la nefritis lúpica se basa en la recomendación de la Sociedad Internacional de Nefrología/Sociedad de Patología Renal (ISN/RPS, por sus siglas en inglés) en 2003<sup>42</sup>. Cual sirve como guía para el tratamiento. Las formas no proliferativas de nefritis lúpica (ISN/RPS Clase I, II) generalmente son manejadas con glucocorticoides<sup>40</sup>. En caso de manifestaciones extra renales se puede utilizar azatioprina (AZA) o metrotexato (MTX).

La nefritis lúpica proliferativa (clase III y IV o mixta III/V y IV/V) requieren regímenes de inducción más agresivos que combinan glucocorticoides y un agente inmunosupresor no glucocorticoide. En el caso de la clase V, de forma inicial se puede tratar con ACEI y en caso de presentar proteinuria en rango nefrótico o deterioro de la función renal, se deben utilizar los mismos esquemas que en clases proliferativas<sup>40</sup>.

La terapia de inducción estándar para la nefritis lúpica grave ha sido una combinación de dosis altas de glucocorticoides, ciclofosfamida (CYC, por sus siglas

en inglés) y micofenolato de mofetilo). Una serie de ensayos controlados aleatorios realizados por el Instituto Nacional de Salud (INS) demostró que la prednisona combinada con pulsos de CYC por vía intravenosa (IV) ofrecía una mejor protección renal a largo plazo que la monoterapia con prednisona<sup>43-44</sup>.

Sin embargo, el uso de CYC se asocia con una serie de efectos secundarios adversos, que incluyen infección, leucopenia, mayor riesgo de neoplasia intraepitelial cervical y malignidad<sup>12-15</sup>. Algunas de estas toxicidades dependen de la dosis, con mayores riesgos relacionados con dosis acumuladas más altas. La CYC IV en pulsos ha ganado popularidad sobre la CYC oral diaria porque se asocia con menos toxicidad ya que generalmente requieren dosis acumuladas menores<sup>45</sup>. Un análisis reciente de un grupo de pacientes con nefritis lúpica proliferativa difusa mostró una tendencia hacia una mayor eficacia de CYC oral que CYC en pulsos IV en la preservación de la función renal, en promedio después de 8.8 años de seguimiento<sup>46</sup>. En un modelo multivariante, una dosis de de CYC de forma acumulativa en lugar de la vía de CYC *per se*, se asoció de forma independiente con una respuesta renal completa. Sin embargo, la toxicidad ovárica que condujo a la menopausia prematura fue más frecuente en usuarias de CYC oral <sup>47</sup>.

Otra opción de tratamiento para nefritis lúpica es el MMF, su elección como tratamiento de inducción proviene de la evidencia obtenida de varios estudios, donde se demostró que tiene una eficacia parecida a la terapia con ciclofosfamida tanto oral como en pulsos<sup>48-49</sup>. De acuerdo con un análisis post hoc del ALMS trial se demostró que el MMF es una opción de tratamiento más adecuada en pacientes con ancestros latinoamericanos<sup>7</sup>, logrando mayores tasas de respuesta en comparación con la ciclofosfamida, Sin embargo, una de las limitantes es que está contraindicado durante el embarazo ya que aumenta el riesgo de malformaciones congénitas<sup>12-15</sup> y también tiene efectos adversos gastrointestinales.

Los pacientes con nefritis lúpica que son refractarias para el tratamiento deben ser evaluados por causas como la persistencia de la proteinuria o el deterioro de la

función renal, tales como los efectos secundarios nefrotóxicos de los medicamentos (p. ej. los antiinflamatorios no esteroideos, los inhibidores de la calcineurina), trombosis venosa, infecciones, hipertensión mal controlada<sup>50</sup>. Se debe considerar repetir la biopsia renal en pacientes con marcadores serológicos persistentemente activos porque brinda información sobre lo siguiente: 1) transformación histológica de las clases de nefritis lúpica; 2) el grado de actividad residual en los riñones; y 3) la extensión de los cambios irreversibles crónicos y su progresión desde el inicio del tratamiento inmunosupresor. Estos datos pueden ayudar a orientar futuras decisiones de tratamiento como lo es el retirar inmunosupresión de tratamiento, el cambio de esquema de tratamiento, el aumentar la dosis de inmunosupresores<sup>51</sup>.

### **Inhibidores de calcineurina.**

#### **Generalidades.**

Los inhibidores de la calcineurina son inmunosupresores que tienen una eficacia similar en el tratamiento de nefritis lúpica, en comparación con otros esquemas inmunosupresores<sup>16-18</sup>. Además de la NL, se usan para controlar otras afecciones autoinmunes que incluyen, miositis inflamatoria idiopática, enfermedad pulmonar intersticial, dermatitis atópica y sobre todo para la inmunosupresión en trasplantes de órganos sólidos<sup>52</sup>.

#### **Farmacodinamia.**

La calcineurina es un complejo de fosfatasas compuesto por una subunidad catalítica de unión a calmodulina de 61 kDa (calcineurina-A) y una subunidad reguladora de unión a calcio de 19 kDa (calcineurina-B). Esta proteína participa en una amplia gama de procesos celulares y vías de transducción de señales dependientes del calcio, incluida la activación de las células T<sup>52-53</sup>.

Mecanismo de acción: la ciclosporina es un péptido antibiótico lipofílico se une a la ciclofilina, mientras que el tacrolimus es un antibiótico macrólido producido por el *Streptomyces tsukubaensis* con un mecanismo de acción similar, uniéndose a la proteína de unión FK, en ambos casos da como resultado la inhibición de la

calcineurina, El tacrolimus es hasta 100 veces más potente que la ciclosporina. Estos fármacos mediante la inactivación del factor nuclear de transcripción de linfocitos T, inhiben la producción de citocinas inflamatorias IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IFN- $\gamma$  , la capacidad de respuesta de los linfocitos T y la función de los linfocitos B dependientes de linfocitos T <sup>52-53</sup>.

Debido a que la calcineurina participa en el proceso de fusión de vesículas en la membrana celular de los mastocitos, la inhibición de calcineurina reduce la degranulación de estas células e inhibe la expresión de quimocinas en la superficie celular<sup>54</sup>.

Además de sus efectos inmunosupresores, los inhibidores de calcineurina tienen acción protectora directa en los podocitos, como lo es la inhibición de la desfosforilación de la sinaptodina inducida por calcineurina, esta proteína es fundamental para mantener la integridad de los filamentos de actina del citoesqueleto podocitario <sup>55</sup>.

La voclosporina es similar a la ciclosporina en su estructura química con la diferencia de un aminoácido, lo que la hace más eficaz en la inhibición de la calcineurina. Además, la voclosporina inhibe la calcineurina e inhibe la glicoproteína p, el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B3. Todas estas acciones hacen de la voclosporina un inmunosupresor prometedor<sup>52</sup>.

### **Farmacocinética.**

La absorción de ciclosporina y tacrolimus es baja (~3 a 5%) y errática, aunque una fórmula de ciclosporina en micro emulsión proporciona una biodisponibilidad de 20 a 30%. Ambos medicamentos están disponibles para uso oral e intravenoso. Son metabolizados por CYP3A4 y, por lo tanto, están sujetos a un gran número de posibles interacciones farmacológicas, por lo que se requiere evaluar ajuste de dosis en caso de iniciar un fármaco que tenga interacción farmacológica. Algunos

alimentos también afectan la absorción de estos fármacos, como es el caso del jugo de toronja, que puede aumentar la biodisponibilidad hasta en un 62% debido a que es un inhibidor potente del citocromo P-450.

Además, se requiere un ayuno de al menos 2 horas para no afectar su absorción y biodisponibilidad y mantener niveles constantes en sangre<sup>56</sup>.

### **Indicaciones y posología.**

La dosis y niveles séricos objetivos de ciclosporina y tacrolimus varían de acuerdo con la enfermedad tratada, en el caso de NL se recomienda una dosis de 2 a 4 mg/día (dividida en dos dosis) con niveles objetivos de 4-6 ng/ml, esto basado en estudios de población asiática<sup>16-19</sup>. La dosis de ciclosporina de 4 a 5 mg/kg día, con niveles séricos objetivos de 100-160 ng/ml<sup>57</sup>.

Los ICN debe ser administrada a una hora constante del día (con intervalos de 12 horas) manteniendo un ayuno de al menos 2 horas con respecto a los alimentos, con el objetivo de reducir la variabilidad en las concentraciones sanguíneas del fármaco.

### **Efectos adversos.**

Los efectos secundarios de la ciclosporina y el tacrolimus son muy similares incluyen nefrotoxicidad debido a que ocasiona vasoconstricción de las arteriolas aferente y eferente, con la consecuente disminución en el flujo sanguíneo renal y en el filtrado glomerular<sup>58</sup>, que se manifiesta como una elevación aguda de la creatinina plasmática, la cual generalmente se asocia con niveles de tacrolimus supra terapéuticos en sangre, generalmente es reversible mediante la reducción de la dosis<sup>59</sup>. En ocasiones puede ocasionar daño renal permanente, progresando a enfermedad renal crónica puede ser irreversible a pesar de suspender el medicamento<sup>60</sup>.

Otros efectos secundarios son: La neurotoxicidad se manifiesta como temblores, dolores de cabeza, convulsiones y, en raras ocasiones, encefalopatía, además del síndrome de dolor CNI<sup>61</sup>. Las anomalías electrolíticas incluyen hiperlipidemia, hiperpotasemia, hiperuricemia, gota, hipomagnesemia, hipofosfatemia e intolerancia a la glucosa<sup>62</sup>.

También se notifican infecciones bacterianas, virales y fúngicas que ponen en peligro la vida como resultado de la supresión del sistema inmunitario<sup>63-65</sup>. Las neoplasias malignas incluyen cánceres de células escamosas y trastornos linfoproliferativos benignos y malignos<sup>63-65</sup>.

Se notifican hirsutismo (solo ciclosporina), hiperplasia gingival (solo ciclosporina) y trastornos gastrointestinales de anorexia, náuseas, vómitos, diarrea y molestias abdominales<sup>66</sup>. El tacrolimus y la ciclosporina comparten todos los efectos secundarios, pero cabe destacar que los trastornos gastrointestinales y la hiperglucemia se asocian con mayor frecuencia a tacrolimus. El tacrolimus se diferencia de la ciclosporina en que su uso puede provocar alopecia y el fármaco no provoca hirsutismo ni hiperplasia gingival, que se notifica con más frecuencia con la ciclosporina<sup>66</sup>.

Se ha documentado que la ciclosporina causa hipertensión, dolor de cabeza, mareos, hipostesia, migraña, parestesia, convulsiones, alopecia, hipertrichosis, daño renal agudo, anemia, temblores, trastornos del tracto gastrointestinal que incluyen diarrea, dolor abdominal, disminución del apetito, dispepsia, gingivitis y dolor abdominal, tos, infección del tracto urinario, neoplasias malignas que incluyen linfomas y cáncer de piel, infecciones y coriorretinitis<sup>67</sup>.

**Estudios originales previos evaluación de respuesta a inhibidores de calcineurina en pacientes con nefritis lúpica.**

La ciclosporina (CsA), comenzó a usarse en la nefritis lúpica en 1989. Algunos estudios informaron una mejoría en la proteinuria y la función renal estable en pacientes con lupus que recibieron CsA junto con corticosteroides <sup>58-60</sup>.

En un estudio, 40 niños<sup>71</sup> con nefritis lúpica proliferativa resistente a esteroides fueron aleatorizados para recibir ciclosporina (5 mg/kg/d) o prednisona (2 mg/kg/d) ambos grupos recibieron ciclofosfamida (2 mg/kg/d) por 1 año. La proteinuria disminuyó similarmente en ambos grupos<sup>71</sup>. En otro ensayo controlado aleatorio, 42 adultos con nefropatía membranosa lúpica se asignaron al azar a prednisona en días alternos sola o en combinación con dosis bajas de CsA durante 1 año o con CYC intravenoso intermitente (CYC IV) con seis dosis. Al año, la probabilidad acumulada de remisión fue del 27 % con prednisona, del 60 % con CYC IV y del 83 % con CsA <sup>72</sup>.

Las primeras experiencias respecto al uso de tacrolimus (FK) en nefritis lúpica provienen de estudios realizados en Asia con seguimientos a corto plazo de 3-6 meses, donde su uso en combinación con glucocorticoides, tenía una eficacia comparable a el uso de glucocorticoides con ciclofosfamida<sup>16-19</sup>.

El primer estudio aleatorizado<sup>16</sup> controlado realizado en China en el 2008, incluyo a 40 pacientes, con un periodo de seguimiento de 6 meses, se comparó el uso de FK (4 mg/d) con una dosis baja de Micofenolato de Mofetilo (1 gr/d), reporto una respuesta renal más rápida vs los pacientes tratados con Ciclofosfamida (esquema NIH) con una respuesta completa renal mayor (46% vs 26%) después de 6 meses y a los 9 meses de 65% vs 15%. En este estudio se definió la repuesta renal, como la suma de la respuesta parcial y completa (respuesta combinada) Un estudio en Japón<sup>18</sup> obtuvo resultados similares con una respuesta completa a los 6 meses de tratamiento del 80% con un esquema compuesto de esteroides, ciclofosfamida y FK.

En cuanto a uso del FK como tratamiento de mantenimiento<sup>19</sup> se realizó un seguimiento del estudio previo del 2008, donde se evaluó el uso de Micofenolato de

Mofetilo y FK (116 pacientes) vs 90 pacientes después de alcanzar remisión con terapias de inducción. La remisión completa fue similar en ambos grupos a los 6 meses y la incidencia de recaídas fue similar con 5.4% en el grupo que uso tacrolimus y 7.6 % en el grupo que uso azatioprina.

Posterior a los resultados prometedores en los diversos ensayos aleatorizados, hay un interés creciente por evaluar si la respuesta terapéutica con FK es similar en poblaciones diferentes a las asiáticas.

Voclosporina, (VCS) el ICN más reciente, tiene perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos más estables que la CsA, lo que hace innecesario el control de los niveles en sangre. VCS también tiene un mejor perfil metabólico comparado con CsA, lo que resulta en un menor riesgo de desarrollar diabetes o dislipidemia<sup>56</sup>. Estas ocasiono que se iniciaran investigaciones sobre el uso de VCS en la nefritis lúpica. AURA-LV<sup>57</sup> fue un ensayo de fase II, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo donde a un brazo se le administraron dos dosis de VCS (23.7 mg o 39.5 mg, cada una dos veces al día) versus placebo en combinación con MMF (2 g/d). La remisión completa en la semana 24 fue alcanzada por 29 (32.6 %) sujetos en el brazo de VCS de dosis baja, 24 (27.3 %) sujetos en el brazo de VCS de dosis alta y 17 (19.3 %) sujetos en el grupo de placebo.

Recientemente se reportaron los hallazgos de la fase 3 del AURORA1<sup>61</sup>. En este estudio se incluyeron 357 pacientes con diagnóstico de nefritis lúpica membranosa o proliferativa, donde a un grupo se le administro VCS (23,7 mg dos veces al día) vs placebo; a todos los pacientes se les administraron MMF (1 g dos veces al día). A la semana 52 tuvieron respuesta completa el 41 % de los pacientes del grupo VCS y en el 23 % de los pacientes del grupo placebo ( $p < 0,0001$ ).



## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune con manifestaciones muy heterogéneas que provoca inflamación crónica y daño sistémico. La incidencia y prevalencia de LES y de nefritis lúpica (NL) varía de acuerdo con la población estudiada. El LES puede afectar a cualquier órgano, pero muy a menudo se manifiesta con afección renal. La nefritis lúpica (NL) es afectada aproximadamente al 40% -70% de los pacientes con lupus<sup>3</sup>, sin embargo, en autopsias se ha encontrado hallazgos compatibles con nefritis lúpica hasta en el 95% de los pacientes con LES<sup>5</sup>. La raza latinoamericana tiene una incidencia y prevalencia mayor de NL en comparación con otras razas y una presentación más severa, con mayor mortalidad y progresión a enfermedad renal crónica terminal, con requerimiento de terapia de sustitución renal<sup>7</sup>. Los pacientes con NL representan el 2% de la población total en hemodiálisis y tienen una menor supervivencia en comparación con aquellos sin nefritis lúpica<sup>36</sup>. El tratamiento mejora la supervivencia, calidad de vida y reduce los brotes de la enfermedad. La tasa de supervivencia a 5 años de los pacientes con NL ha mostrado una mejora continua del 44 % en 1953–69, el 82 % en 1990–95 y casi el 96 % en la actualidad<sup>9</sup>, sin embargo, las tasas de remisión completa y parcial son subóptimas<sup>11</sup>, rondando el 40% . Los regímenes basados en ciclofosfamida, administrados concomitantemente con corticosteroides, cuando logran respuesta a tratamiento han mejorado significativamente la supervivencia. Sin embargo, la falla a tratamiento en estos pacientes es alta, el riesgo de recaída sigue siendo considerablemente alto y se asocian con gran cantidad de eventos adversos. Se ha descrito en estudios previos, que la respuesta tanto a ciclofosfamida y a micofenolato de mofetilo varía de acuerdo con la raza, sobre todo en la población latinoamericana. De acuerdo a

estudios enfocados esta población, la tasa de respuesta a ciclofosfamida es de apenas el 38% y de micofenolato del 60% por lo que gran cantidad de pacientes progresan a enfermedad renal crónica terminal<sup>7</sup>. En aquellos pacientes que no responden a tratamiento la sobrevida a 10 años es 46 % y de función renal del 19% en comparación a aquellos que tienen respuesta completa con una sobrevida del 92% y de función renal del 94% <sup>62</sup>. Los pacientes que sufren recaídas tienen una menor sobrevida renal, con un 70% de progresión a enfermedad renal crónica terminal a los 5 años<sup>63</sup>. Además, los pacientes con NL tienen escasas opciones de tratamiento una vez que no responden a tratamiento a los esquemas convencionales o cuando sufren nuevos brotes de la enfermedad. Por lo que es fundamental contar con opciones de tratamiento seguras, efectivas y que eviten recaídas ya que esto se asocia con menor mortalidad.

Los inhibidores de la calcineurina (ICN) son piedra angular de la inmunosupresión para el tratamiento de la nefritis lúpica. Los inhibidores de calcineurina (ICN) ciclosporina A y tacrolimus se han probado ampliamente en población asiática con NL, con resultados muy alentadores, con respuestas a tratamiento similares o superiores a otros esquemas de tratamiento. Los ICN tienen diversos efectos benéficos en los pacientes con NL, uno de ellos es que mediante la inhibición del complejo calcio-calmodulina-calcineurina atenúan la inflamación, mediante la inhibición de la síntesis de IL2, evitando la liberación de citoquinas inflamatorias de los leucocitos, bloquean la activación de las células T y por ende la proliferación de células T<sup>52-53</sup>, la inhibición de este complejo también disminuye la degranulación de mastocitos<sup>54</sup>. Entre los efectos no inmunológicos, es que preservan la integridad del cito esqueleto de actina de los podocitos, al inhibir la degradación de la sinaptodina (una proteína fundamental en su estructura) por el complejo calcio-calmodulina-calcineurina<sup>55</sup>. Los ICN son una alternativa adecuada en pacientes resistentes a tratamiento ya que se ha reportado hasta una respuesta del 50 al 70% en pacientes resistentes a otros esquemas de tratamiento<sup>64</sup>. Los inhibidores de calcineurina han demostrado de acuerdo con el a evidencia disponible que son un esquema de tratamiento efectivo y seguro sin embargo la

mayor parte de esta se ha enfocado en población asiática, por lo que es importante evaluar la efectividad de este tratamiento en población mexicana.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿Cuál es la respuesta a inhibidores de calcineurina en población mestiza mexicana con nefritis lúpica?

## **JUSTIFICACIÓN.**

La nefritis lúpica presenta una morbilidad y mortalidad significativas. De acuerdo con la literatura revisada se informa que afecta aproximadamente al 60 % de los pacientes con lupus eritematoso sistémico, y el 10 % progresa a enfermedad renal en etapa terminal. Esto es un problema importante, sobre todo en la población hispana o latinoamericana, ya que generalmente presentan manifestaciones más severas y mayor mortalidad, también se ha documentado que la respuesta a cada esquema de tratamiento es diferente de acuerdo con la raza, por lo que es fundamental evaluar la respuesta a tratamiento y con cada esquema, así como la seguridad de estos. Un número significativo de pacientes con nefritis lúpica no logran la remisión con esquemas clásicos de tratamiento y en los que lo logran se asocian a toxicidad significativa y a efectos adversos, por lo que la mayoría de ellos progresan a enfermedad renal crónica terminal, generando una mala calidad de vida para el paciente y una mayor carga a los servicios de salud del país. Por consiguiente nosotros proponemos realizar una investigación acerca de un esquema de tratamiento alternativo en población mexicana debido a que los inhibidores de la calcineurina son una opción potencialmente atractiva debido a su capacidad establecida para inhibir la función de las células T, atenuar la proteinuria por medios no inmunológicos y su seguridad en el embarazo, la lactancia y sobre todo se ha demostrado su efectividad en nefritis lúpica en otras razas.

Al realizar esta investigación, evaluaremos la respuesta a inhibidores de calcineurina en pacientes mexicanos derechohabientes del ISSSTE con nefritis lúpica. El presente estudio evaluó la efectividad de los inhibidores de calcineurina para inducir remisión en pacientes con nefritis lúpica. Así también, se analizarán los

factores clínico-patológicos para predecir resultados renales para la toma de decisiones terapéuticas y la elección del tratamiento inmunosupresor más efectivo. Los resultados podrían difundirse con la comunidad médica, académica y científica y apoyar así, una toma correcta de decisiones en otros hospitales. Debido a que la prevalencia de estudios con terapia basada en inhibidor de calcineurina es principalmente de origen asiático y anglosajón, es importante obtener la casuística de la evolución de pacientes mexicanos, lo que le brinda notoriedad y trascendencia al presente proyecto.

## **HIPÓTESIS.**

H1. La respuesta a inhibidores de calcineurina en población mestiza mexicana con nefritis lúpica es significativamente diferente a la observada en otros grupos étnicos informada en la literatura médica internacional.

H2. El tratamiento con inhibidores de calcineurina no es efectivo en disminuir la proteinuria en pacientes con nefritis lúpica de población mestiza-mexicana.

## **OBJETIVOS.**

### **Objetivo general**

- Evaluar la respuesta a inhibidores de calcineurina en población mestiza mexicana con nefritis lúpica.

### **Objetivos específicos**

- Conocer la respuesta completa a inhibidores de calcineurina en pacientes con nefritis lúpica.
- Conocer la respuesta parcial a inhibidores de calcineurina en pacientes con nefritis lúpica.
- Conocer la respuesta combinada a inhibidores de calcineurina en pacientes con nefritis lúpica.
- Conocer niveles séricos de inhibidor de calcineurina en pacientes con respuesta.
- Conocer niveles séricos de inhibidor de calcineurina en pacientes sin respuesta.
- Conocer el grado de tolerancia y efectos adversos a la terapéutica con inhibidores de calcineurina.
- Evaluar la disminución de proteinuria con el uso de inhibidores de calcineurina.

### **Objetivo secundario**

- Conocer la respuesta a tratamiento con inhibidores de calcineurina en pacientes resistentes a otros esquemas de inmunosupresión

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

### **Diseño de estudio.**

Se realizará un estudio analítico de cohorte histórica.

### **Universo de trabajo.**

Pacientes del servicio de nefrología y reumatología en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, con diagnóstico de nefritis lúpica, tratados con inhibidores de calcineurina, atendidos entre el 2010 y 2023.

### **Lugar de realización de estudio.**

Se llevó a cabo en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

### **Definición del grupo a intervenir.**

El estudio que se propone no contempla ninguna intervención, la administración de los inhibidores de calcineurina, fue parte del tratamiento que requirieron los pacientes para atender su patología nefrológica, independientemente de su inclusión en el estudio.

### **Población blanco.**

Pacientes mayores de edad con diagnóstico de nefritis lúpica que recibieron tratamiento con inhibidores de calcineurina atendidos en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE de la Ciudad de México durante el periodo de estudio (2010-2023).



**Criterios de selección.****Criterios de inclusión:**

- Mayores de 18 años hombres y mujeres.
- Pacientes Con nefritis lúpica que recibieron tratamiento con inhibidor de calcineurina durante el periodo de estudio.
- Uso inhibidores de calcineurina por al menos 6 meses.

**Criterios de exclusión:**

- Tasa de filtrado glomerular menor a 15 ml/min.
- Pacientes post-trasplantados de órgano sólido o células hematopoyéticas.
- Enfermedades neurodegenerativas.
- Infección activa.
- Neoplasia maligna.
- Uso de inhibidores de calcineurina por un tiempo menor a 6 meses.
- Pacientes menores de 18 años.

**Criterios de eliminación:**

- Información incompleta en el expediente.

**Tipo de Muestreo probabilístico.**

No se realizó por tratarse de estudio descriptivo.

**Muestreo no probabilístico.**

Muestro por conveniencia de acuerdo con los criterios de selección

**Metodología para el cálculo del tamaño de muestra y tamaño de la muestra.**

Muestra por conveniencia de casos incidentes, todos los pacientes con diagnóstico de nefritis lúpica en seguimiento por el servicio de nefrología y de reumatología del centro médico nacional 20 de noviembre, fueron el universo del trabajo, los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión fueron el tamaño de la

muestra. En Nuestra unidad se han tratado a 43 pacientes con inhibidores de calcineurina, por lo que se incluirán todos en el estudio.

## DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.

Nombre variable	Definición	Tipo de variable	Unidad de medida
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Cuantitativa continua	Años
Sexo	Diferencia física y de características sexuales que distinguen al individuo	Cualitativa dicotómica	1 masculino 2 femenino
Comorbilidades	Enfermedades adicionales registradas en el expediente del paciente	Cualitativa nominal	Diabetes mellitus, Hipertensión, asma/EPOC, Enfermedades cardiovasculares, enfermedades autoinmunes, enfermedad renal crónica, cáncer, otras
Tiempo evolución del lupus	Tiempo registrado en el expediente desde el diagnóstico del lupus	Cuantitativa discreta	Meses
Inmunosupresores recibidos	Inmunosupresor administrado al paciente y registrado en el expediente	Cualitativa nominal	Micofenolato Prednisona ciclofosfamida
Inhibidor calcineurina recibido	Inhibidor de calcineurina administrado al paciente y	Cualitativa nominal	Ciclosporina Tacrolimus

	registrado en su expediente medico		
Duración de tratamiento con inhibidores de calcineurina	Duración del paciente en tratamiento con inhibidores de calcineurina. Se obtendrá del expediente.	Cuantitativa discreta	Meses
Dosis actual empleada	Dosis actual administrada a un paciente y registrada en el expediente.	Cuantitativa continua	MG
Niveles séricos de inhibidores de calcineurina	Niveles séricos de inhibidores de calcineurina registrados en el expediente.	Cuantitativa continua	Ng/ml
Dosis actual de prednisona	Dosis actual de prednisona administrada al paciente y registrada en el expediente.	Cuantitativa continua	Mg
Dosis actual de micofenolato	Dosis actual de micofenolato administrada al paciente y registrada en el expediente.	Cuantitativa continua	mg
Albuminuria	Exceso de albúmina en la orina	Cuantitativa continua	Mg/24 horas
Creatinina	Biomarcador útil para el diagnóstico de enfermedad renal (mg/dL)	Cuantitativa continua	Mg/dl
Tasa de filtrado glomerular	Valores registrados de tasa de filtrado glomerular del paciente. Se registraran los	Cuantitativa continua	MI/min/1.73m2

	valores pre inhibidor de calcineurina, a los 6 ,12 y 18 meses de iniciado tratamiento		
Anticuerpos anti-dsDNA	Prueba se emplea para diagnosticar el lupus eritematoso sistémico en personas con signos y síntomas compatibles con la enfermedad y con un resultado positivo en la prueba de detección de anticuerpos antinucleares (ANA). Presencia o ausencia de anti-dsDNA registrados expediente medico	Cuantitativa continua	Ui/ml
Niveles de C3	Examen de sangre que mide actividad de la proteína c3 Niveles de la proteína c3 registrados	Cuantitativa continua	Mg/dl

	expediente medico		
Niveles de C4	Examen de sangre que mide actividad de la proteína c4  Niveles de la proteína c4 registrados expediente medico	Cuantitativa continua	mg/dL
Efectos adversos	Efectos adversos registrados en el expediente médico del paciente	Cualitativo nominal	Infecciones, cáncer, toxicidad renal.
Abandono tratamiento	Interrupción del tratamiento por razones propias o por indicación medica	Cualitativo nominal	Si no
Resultados de la biopsia	Resultado del análisis histopatológico de la extirpación de una fracción de tejido renal.	Cualitativa nominal	Clase histológica nefritis lúpica ISN/RPS I,II,III,IV,V
Sedimento activo	Sedimento activo registrado en el expediente medico  Se considera activo cuando presente más de 5 hematíes pro campo con o sin leucocituria en 2 muestras consecutivas	Cualitativa nominal	Presente ausente
Síndrome nefrológico	Diferentes formas clínicas y	Cualitativa Nominal	Síndrome nefrítico Síndrome nefrótico

	analíticas por las que se manifiestan las enfermedades del riñón		Proteinuria en rango nefrótico Proteinuria en rango no nefrótico Síndrome hematuria/proteinuria
Respuesta parcial	Se define como respuesta parcial una reducción >50% de proteinuria basal y menor de 3 gr al día. Estabilización de función renal dentro del 10-15% basal	Cualitativa nominal	1 si 2 no
Respuesta completa	Se define como respuesta completa una proteinuria <500 mg/día, dentro 6-12 meses inicio tratamiento, estabilización o mejoría de función renal.	Cualitativa nominal	1 si 2 no
Respuesta Combinada	Se define como respuesta combinada a la suma de la frecuencia de respuesta parcial y de respuesta completa.	Cualitativa nominal	1 si 2 no 3: Grave
Recaída nefrítica	Se define como persistencia o recurrencia de sedimento activo + aumento 25% cr sérica,	Cualitativa nominal	1 si 2 no

Recaída nefrótica	Aumento o persistencia proteinuria >1 gramo día después respuesta parcial o completa.	Cualitativa nominal	1 si 2 no
-------------------	---	---------------------	--------------

### Técnicas y procedimientos a emplear.

- Identificar a los pacientes en seguimiento por el servicio de Nefrología con diagnóstico de nefropatía lúpica, tratados con inhibidores de calcineurina
- Revisión de expedientes clínicos.
- Se recaba la siguiente información bioquímica y antecedentes clínicos de los pacientes: edad, sexo, comorbilidades, tiempo de evolución del lupus, inmunosupresores recibidos (micofenolato, prednisona, otro), inhibidor de calcineurina recibido (ciclosporina, tacrolimus, everolimus, voclosporina, otro), duración de tratamiento con inhibidores de calcineurina, dosis actual empleada, últimos niveles séricos de inhibidores de calcineurina, dosis actual de prednisona, dosis actual de micofenolato, creatinina (pre inhibidor de calcineurina, y último valor), tasa de filtrado glomerular (pre inhibidor de calcineurina, a mitad de tratamiento y último valor), proteínas en orina de 24 horas (pre inhibidor de calcineurina, a mitad de tratamiento y último valor), catalogando la respuesta como parcial o completa, anticuerpos anti-dsDNA, niveles de C3 que es introducida en un programa de tabulación (Microsoft Excel).
- Una vez recolectada la información global se procederá al análisis estadístico de los datos.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Se efectuará la descripción de las variables con las medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo con la distribución de normalidad con prueba Shapiro-Wilk. Para variables cualitativas las comparaciones se realizarán con chi-cuadrada o test exacto de Fisher y para variables cuantitativas, prueba t de student o diferencia de medias con prueba de U-Mann Whitne de acuerdo con la prueba de normalidad.

Un valor  $p < 0.05$  será considerado significativo. Para las variables cualitativas, el análisis descriptivo se realizará con frecuencias y porcentajes. Se utilizará el paquete estadístico SPSS v.25 y Graphpad (Prism V10) para el procesamiento de los datos.



## **ASPECTOS ÉTICOS.**

El presente proyecto de investigación se sometió a evaluación por los Comités Locales de Investigación y Bioética en Salud para su valoración y aceptación.

Se tomará en consideración el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la salud en su artículo 17, que lo clasifica como **sin riesgo** puesto que se obtendrá la información de registros electrónicos y es por tanto un estudio retrospectivo.

Este proyecto también se apega a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Que establece los Principios Éticos para las investigaciones Médicas en Seres Humano, adaptada por la 8° Asamblea Médica Mundial, Helsinki Finlandia en junio de 1964). Así como a la última enmienda hecha por la última en la Asamblea General en octubre 2013, y a la Declaración de Taipéi sobre las consideraciones éticas sobre las bases de datos de salud y los biobancos que complementa oficialmente a la Declaración de Helsinki desde el 2016; de acuerdo a lo reportado por la Asamblea Médica Mundial.

Se hará uso correcto de los datos y se mantendrá absoluta confidencialidad de estos. Esto de acuerdo a la Ley Federal de Protección de Datos Personales, a la NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico (apartados 5.4, 5.5 y 5.7).

Se solicita dispensa del consentimiento informado con base en el punto 10 de las pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la investigación en salud con seres humanos, elaboradas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas en colaboración con la Organización Mundial de la Salud.

**Consentimiento informado**

No aplica.

**Conflicto de intereses.**

Ninguno de los investigadores declara conflicto de intereses.

**Consideraciones de Bioseguridad.**

El estudio se ajustará a los lineamientos establecidos, a la norma oficial NOM-012-SSA3-2012 donde se establece que el estudio que se propone es sin riesgo, considerando que solo se evaluara información documental.

**Recursos e infraestructura****Recursos humanos:**

Dr. Julio Flores Garnica. Jefe de servicio del servicio de Nefrología, quien será asesor de protocolo.

Dr. Mario Eduardo Alamilla Sánchez. Médico adscrito al servicio de Nefrología, quien será responsable de organización, ejecución y análisis de datos.

Dr. Irving Ramirez Santana Residente de tercer año de la especialidad de Nefrología, quien será responsable de organización, ejecución y análisis de datos.

**Recursos materiales:**

- Computadoras
- Hojas blancas
- Impresora
- Plumas
- Borradores
- Carpetas

**Financiamiento.**

No se requiere financiamiento adicional, ya que la información requerida será obtenida del expediente físico y/o electrónico de la unidad hospitalaria.

### **Cronograma de actividades**

<b>Actividad</b>	<b>Responsable</b>	<b>Periodo de tiempo</b>
Selección del tema de investigación.	Dr. Mario Eduardo Alamilla Sánchez Dr. Irving Ramirez Santana	Octubre 2022
Búsqueda de información bibliográfica.	Dr. Mario Eduardo Alamilla Sánchez Dr. Irving Ramirez Santana	Noviembre-diciembre 2022
Elaboración, revisión y aprobación del protocolo de investigación.	Dr. Mario Eduardo Alamilla Sánchez Dr. Irving Ramirez Santana	Enero- febrero 2023
Recopilación de información del expediente.	Dr. Mario Eduardo Alamilla Sánchez Dr. Irving Ramirez Santana	Maro – abril 2023
Análisis de resultados.	Dr. Mario Eduardo Alamilla Sánchez Dr. Irving Ramirez Santana	Abril-julio 2023
Elaboración de productos entregables (Tesis, artículos, trabajos libres)	Dr. Mario Eduardo Alamilla Sánchez Dr. Irving Ramirez Santana	Agosto 2023

## RESULTADOS.

### Características generales.

Se documentaron 42 pacientes que recibieron tratamiento con inhibidor de calcineurina, por un periodo de al menos 6 meses. La edad promedio de los pacientes en el estudio fue de 37 años (rango: 18 – 65 años). De los cuales 35 (85.7%) fueron mujeres y 7 (14%) hombres. Las comorbilidades detectadas fueron: hipertensión arterial sistémica (n=19; 45%), diabetes tipo 2 (n=8; 19%), síndrome anticuerpos antifosfolípidos (n=3; 7%), síndrome ovario poliquístico (n=2;4%), dislipidemia (n=1), artritis reumatoide (n=1) y Síndrome de Sjögren (n=1). El promedio de tiempo de diagnóstico de Nefritis lúpica fue de 23 (DS  $\pm$  6 meses) (rango: 0 – 228 meses). 16 pacientes (38%) debutaron con manifestaciones renales al diagnóstico del lupus eritematoso sistémico. La media de tiempo de inicio de tratamiento con inhibidor de calcineurina posterior al diagnóstico de nefritis lúpica fue de  $45 \pm 37.45$  meses (rango: 0 – 132 meses).

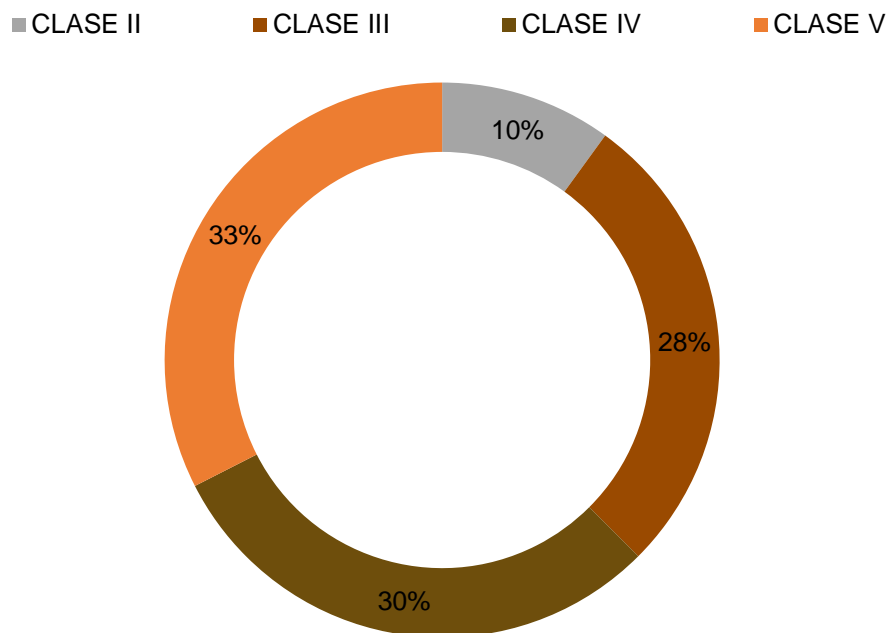
**Tabla 1. Características iniciales de pacientes tratados con inhibidores calcineurina**

Característica	Promedio
N	42
Edad	37.5(18-65)
Relación mujer:hombre	5:1
Tiempo al diagnóstico de NL*	23 (0-228)
Tiempo NL previo inicio ICN <sup>⊥</sup>	45.5 (0-132)
*NL: Nefritis lupica	
⊥ ICN: Inhibidores de calcineurina.	

Cuarenta pacientes (93%) contaban con diagnóstico histológico renal (gráfica 1):

- Clases no proliferativas (n= 17; 40%):
  - Clase II, n= 4.
  - Clase V, n= 13.
- Clases proliferativas (n= 23; 60%):
  - Clase III, n= 11
  - Clase IV, n= 12.
    - Clase mixta (IV + V), n= 10.

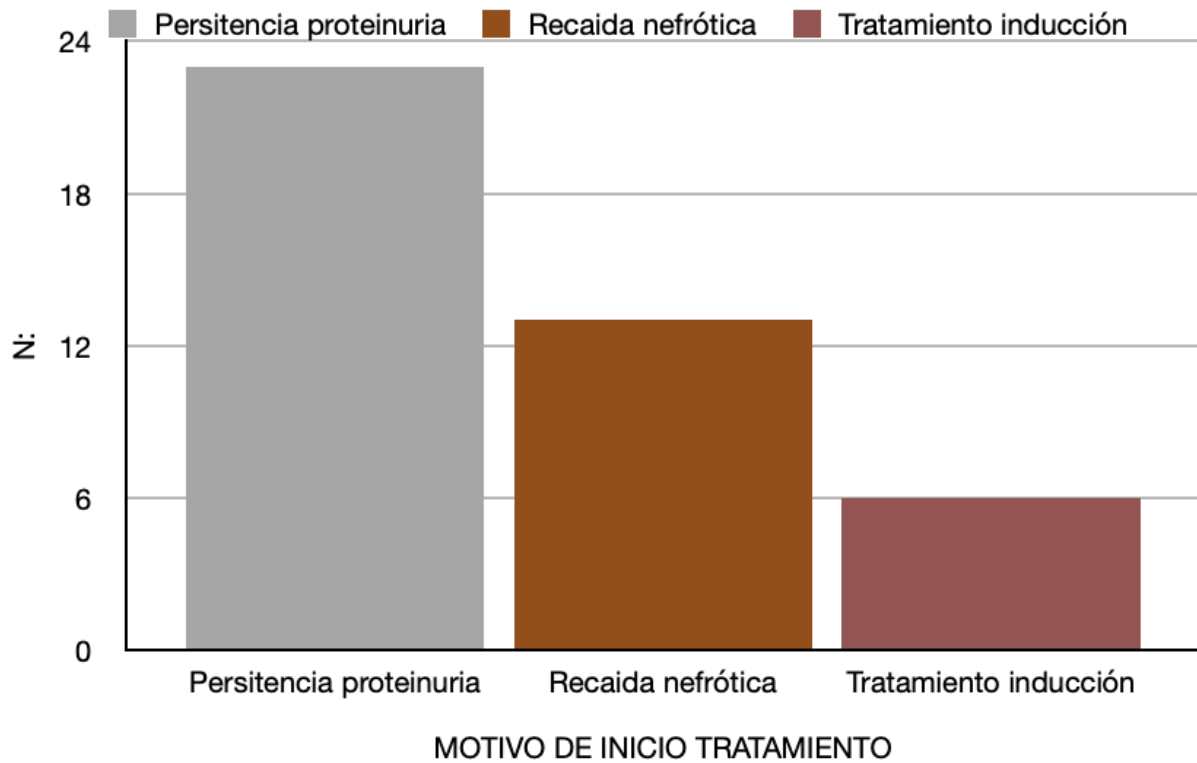
**Gráfica 1. Clases histológicas de pacientes tratados con inhibidores de calcineurina**



#### **Indicación de la prescripción del inhibidor de calcineurina.**

El motivo del inicio del tratamiento: con inhibidores con calcineurina fue persistencia de proteinuria subnefrótica o respuesta parcial a otros tratamientos (n= 23; 54%); brote proteinúrico en rangos nefróticos (n= 13; 30%); inducción de novo con inhibidor de calcineurina (n= 6; 16%) (ver gráfica 2).

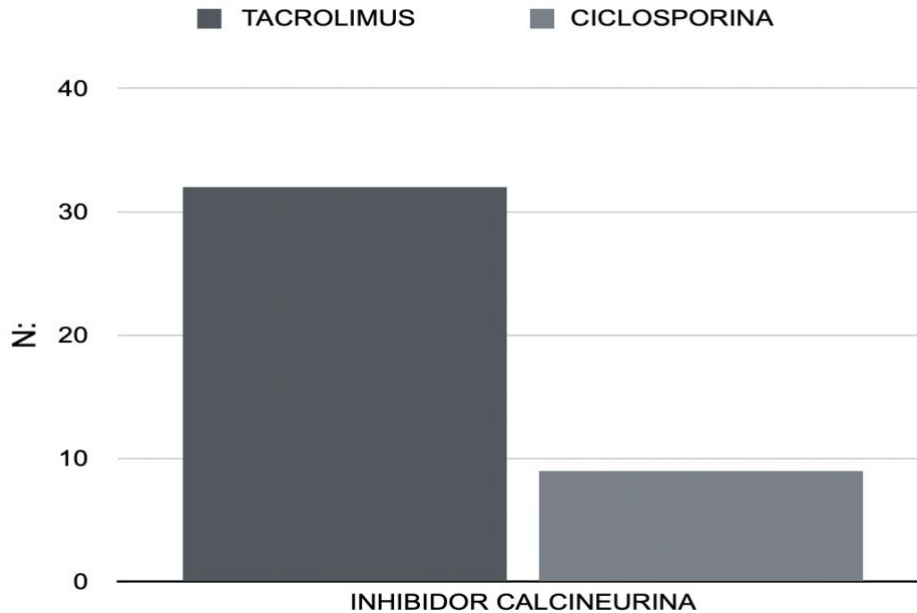
**Gráfica 2. Motivo del inicio de inhibidor de calcineurina**



**Posología del inhibidor de calcineurina.**

En 34 pacientes (80%) se prescribió tratados tacrolimus con dosis inicial calculada entre 0.01 – 0.1 mg/ kg. En 9 pacientes (20%) se prescribió ciclosporina A con dosis inicial calculadas entre 0.86 – 3 mg/kg.

**Gráfica 3. Inhibidor calcineurina prescrito**



**Características bioquímicas iniciales.**

El promedio de albuminuria al inicio del tratamiento fue de  $1939 \pm 1343$  mg/dl en 24 horas, 14 pacientes (33%) con albuminuria en rango nefrótico (>2200 mg en 24 horas) y 28 (66%) con proteinuria subnefrótica (300-2200 mg en 24 horas).

28 pacientes (66%) presentaron hematuria glomerular.

La tasa de filtrado glomerular estimada promedio (CKD-EPI) fue de 100 ml/min, la menor de 36 ml/min y la mayor de 150 ml/min. (ver tabla 2)

**Tabla 2. Características iniciales.**

Característica	Valor
Albuminuria (mg/día)	1939
Tasa de filtrado glomerular estimada, CKD-EPI (ml/min)	100

### **Esquemas de inmunosupresión pre-inhibidor de calcineurina:**

1 esquema de inducción (n= 19; %)

- Ciclofosfamida (n= 4; 21%)
- Ácido micofenólico (n= 11; 47%)
- Rituximab (n= 2; 10%)
- Prednisona (n:2; 10%)

2 esquemas de inducción (n= 23; %)

- Ciclofosfamida (n= 16; 69%)
- Rituximab (n= 6; 26%)
- Ciclosporina A (n= 1; 4%)

3 esquemas de inducción (n= 8; %)

- Rituximab (n= 7; 87%)
- Ácido micofenólico (n= 1; 12.5%).

### **Inmunosupresión acompañante.**

El promedio de dosis de prednisona al inicio de inhibidor de calcineurina fue de 15,5 ± 12.92mg/día y ácido micofenólico de 2 ± .813g/día. La media de niveles de c3 séricos al previo a la prescripción fue de 109 ± 42.6mg/dl y de c4 de 19 ±11.03 mg/dl.

### **Características bioquímicas a los 6 meses post-inhibidor de calcineurina.**

La dosis de tacrolimus a los 6 meses de iniciado el tratamiento fue de 0.02 – 0.1 mg/kg/día. La proteinuria promedio fue de 1179 mg/día, el filtrado glomerular estimado fue de 89.9 ± 31.02ml/min (rango: 18- 139 ml/min). Sólo 3 pacientes tuvieron mediciones de niveles séricos de tacrolimus al inicio de tratamiento, pero se incrementó a 13 pacientes a los 6 meses (promedio: 5.3 ±2.64 ng/ml, rango: 0.1 – 10 ng/ml).



### **Efectos adversos relacionados con el inhibidor de calcineurina.**

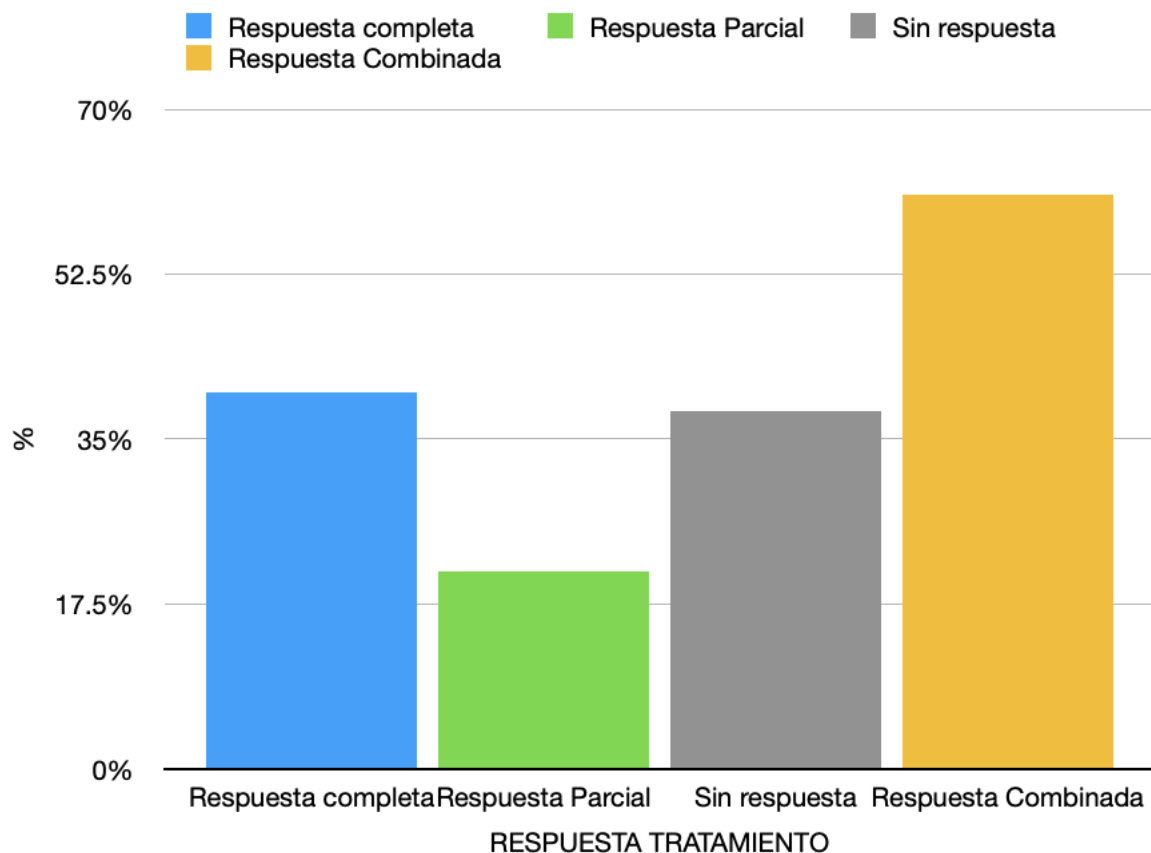
No se documentó efecto adverso al inhibidor calcineurina en la fase inicial del tratamiento, mientras que a los 6 meses sólo se documentó 1 evento de neumonía por infección bacteriana (tacrolimus) sin germen especificado, 1 infección viral (herpes labial) (ciclosporina A) (y una reacción alérgica (ciclosporina A).

### **Características a los 6 meses de seguimiento.**

#### **Respuesta bioquímica.**

Se documentaron 17 pacientes (40%) con respuesta completa (proteinuria < 500 mg /día), 14 asociados con tacrolimus (nivel sérico promedio: 4.7 ng/ml), 3 asociados con ciclosporina A. Nueve pacientes (22%) tuvieron respuesta parcial (descenso proteinuria > 50% del basal y una proteinuria < 3000 mg/día.), 22 asociados con tacrolimus y 4 asociados con ciclosporina A. 12 pacientes tuvieron niveles séricos de tacrolimus (promedio: 6 ng/ml). Veintiséis pacientes (62%) tuvieron respuesta combinada (respuesta parcial+respuesta combinada) 16 pacientes (38%) no presentaron respuesta clínica, 12 en tratamiento con tacrolimus y 4 con ciclosporina A, solo 1 paciente con tacrolimus tuvo niveles séricos (0.01 ng/ml), y 1 paciente con ciclosporina A que tuvo niveles séricos de 163 ng/ml.

### **Gráfica 4. Respuesta a tratamiento a los 6 meses.**



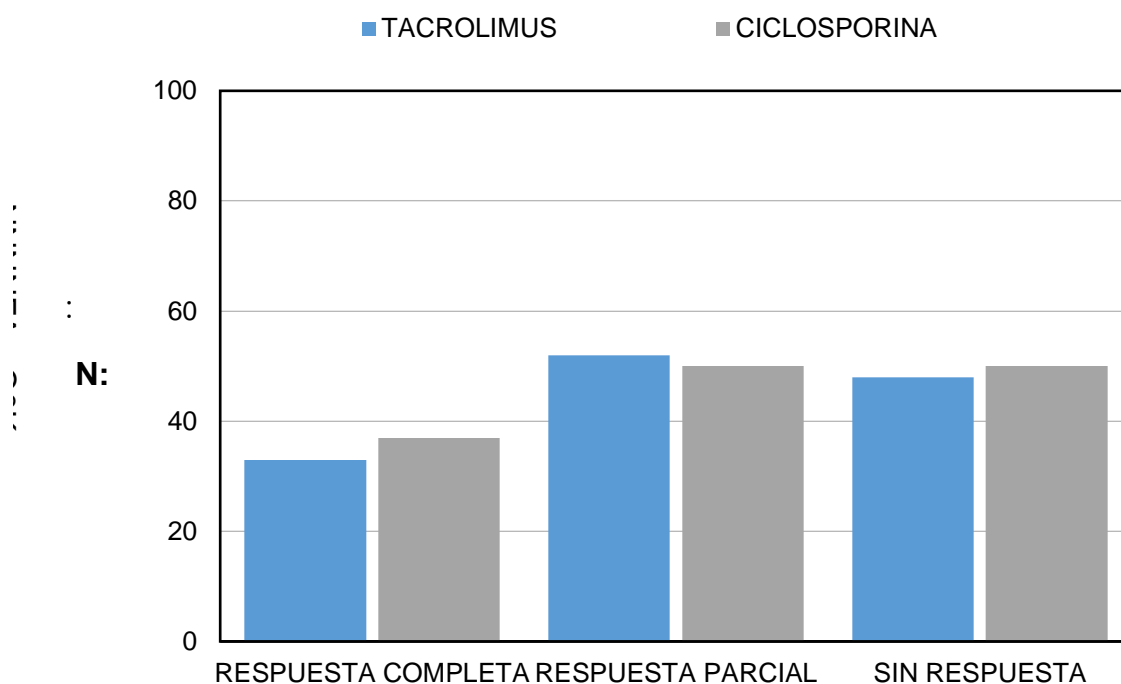
**Tabla 3. Respuesta de acuerdo con niveles de inhibidores de calcineurina**

	<b>N/% (niveles séricos ng/ml)</b>
Medición de niveles séricos (n= 42)	13 (30%)
Respuesta completa (n= 17)	8/47 (4.7)
Respuesta parcial (n= 26)	12/46 (6)
Ausencia respuesta (n= 16)	2/12 (0.01)

**Respuesta bioquímica entre inhibidores de calcineurina.**

En cuanto a la respuesta de acuerdo con el fármaco utilizado, la respuesta completa con tacrolimus fue del 33% vs el 37% con ciclosporina A; la respuesta parcial fue de 52% con tacrolimus vs 50% con ciclosporina A; mientras la no respuesta se presentó en 48% con tacrolimus y 50% con ciclosporina A.

**Gráfica 5. Respuesta de acuerdo con inhibidor calcineurina utilizado**



**Respuesta bioquímica acorde al motivo de inicio de inhibidor de calcineurina.**

Si el motivo del inicio de inhibidor de calcineurina fue la persistencia de proteinuria o respuesta parcial asociado a otro tratamiento inmunosupresor, el inicio de cualquier inhibidor de calcineurina se asoció con una respuesta completa del 34%, respuesta parcial del 52% y no respuesta del 13% de los casos.

En aquellos pacientes en el que el motivo del inicio de inhibidor de calcineurina fue brote proteinúrico (nefrótico), se obtuvo respuesta completa del 38%, respuesta parcial 32% con una respuesta combinada entre ambos del 69% y no respuesta del 30%.

En los pacientes con tratamiento con inhibidor de calcineurina como primer esquema inmunosupresor se obtuvo respuesta completa del 66% y respuesta parcial del 34% una respuesta parcial, no hubo casos de no respuesta.

**Tabla 4. Respuesta de acuerdo con motivo de tratamiento**

Motivo de inicio de inhibidor de calcineurina	Respuesta completa	Respuesta parcial	Respuesta Combinada (parcial+completa)	Sin respuesta
Persistencia proteinuria (n=23)	8(34%)	6(26%)	14(60%)	9(40%)
Tratamiento inicial (n= 6)	4(66%)	2(34%)	6 (100%)	0
Brote proteinúrico (nefrótico) (n= 13)	5(38%)	4(32%)	9(70%)	4(30%)

**Rango de proteinuria y respuesta terapéutica.**

La respuesta al tratamiento entre los casos de síndrome nefrótico fue completa en el 30% (n=4), respuesta parcial en el 7% (n= 1) ,con una respuesta combinada en el 38% (n=5) sin respuesta en el 61% (n= 8)

La respuesta en casos con proteinuria subnefrótica fue completa en el 44% (n= 13), respuesta parcial en el 27% (n=8), respuesta combinada en el 72%(n=21) sin respuesta en el 28% (n= 8).

**Tabla 5. Respuesta de acuerdo proteinuria inicial**

	Respuesta completa	Respuesta parcial	Sin respuesta	Respuesta Combinada (parcial+completa)
Síndrome nefrótico (n= 13)	4 (30%)	1 (7%)	8 (61%)	5(39%)
Proteinuria rangos no nefróticos (n= 29)	13 (44%)	8(27%)	8 (28%)	21(72%)

**Tasa de filtrado glomerular estimada pre-inhibidor de calcineurina y respuesta terapéutica.**

Entre los 32 pacientes con tasa de filtrado glomerular estimado > 60 ml/min se obtuvo respuesta completa en el 46% (n= 15), respuesta parcial en el 29% (n= 9) respuesta combinada en 75% (n= 24), y sin respuesta en 25% (n= 8).

Entre los 10 pacientes con tasa de filtrado glomerular < 60 ml/min se obtuvo respuesta completa en el 20% (n= 2), respuesta parcial en el 10% (n=1) respuesta combinada en 30% (n= 3) y sin respuesta en el 70% (n= 7).

**Tabla 6. Respuesta a tratamiento de acuerdo con filtrado glomerular.**

Tasa de filtrado glomerular estimada	Respuesta completa	Respuesta parcial	Sin respuesta	Respuesta combinada
--------------------------------------	--------------------	-------------------	---------------	---------------------

> 60 ml/min (n= 32)	15 (46%)	9 (29%)	8 (25%)	24(75%)
< 60 ml/min (n= 10)	2 (20%)	1(00%)	7 (70%)	3(30)

### **Brotos/recaídas.**

Cinco pacientes presentaron brote proteinúrico, todos en tratamiento con tacrolimus. Sólo a 1 paciente se solicitaron niveles séricos de tacrolimus, encontrándose en rangos infra-terapéuticos (2 ng/ml).

Un paciente tuvo recaída nefrítica, en tratamiento con tacrolimus, sin cuantificarse los niveles séricos.

### **Abandono terapéutico.**

Cuatro pacientes abandonaron tratamiento a los 6 meses de tratamiento, 2 con tacrolimus y 2 con ciclosporina A, ninguno tenía cuantificación de niveles séricos del fármaco.

### **Niveles séricos de fracciones del complemento.**

De la totalidad de los pacientes, 62% (n= 26) presentaban cuantificación sérica del complemento. El nivel promedio de C4 a los 6 meses fue de  $52.8 \pm 59.1$  mg/dl y C3 de  $75.7 \pm 51$  mg/dl.

### **Respuesta a los 6 meses de acuerdo a las características basales.**

Se dividieron a los pacientes del estudio, en 2 grupos (Respuesta parcial/completa y pacientes sin respuesta) se realizó un análisis por medio de U Mann-Whitney y chi cuadrada para evaluar la correlación entre diferentes características basales y la respuesta a tratamiento a los 6 meses con inhibidor de calcineurina sin ser significativas, sin embargo se asocio cierta tendencia con el tipo de tratamiento (inducción, recaída y resistente a tratamiento) por lo que se realizó comparación entre tratamiento de inducción y recaída mediante, mostrando solo tendencia sin

ser significativo. (Tabla 7). Se analizaron los demás valores como tiempo de inicio de inhibidor de calcineurina, edad, sexo, tasa de filtrado glomerular, niveles de complemento, albuminuria en 24 horas, albumina serica y clase histologica sin ser significativas.

<b>Tabla 7. Respuesta a los 6 meses acuerdo a características iniciales.</b>			
Variable	Respuesta Parcial/Completa N – 26	Sin Respuesta N – 16	p
Diagnóstico NL			
- 6 m (23)	7 (70)	3 (30)	0.496 *
6 – 12 m (16)	3 (42)	4 (58)	
+ 12 m (61)	16 (64)	9 (36)	
Edad (años)	37 ± 12	33 ± 13	0.249 ε
Sexo (%)			NS*
Hombre (14)	4 (66.6)	2 (33.4)	
Mujer (76)	22 (61.1)	14 (38.9)	
TFG (%)			0.179*
-60 ml/min (16)	2 (33.4)	4 (66.6)	
+ 60 ml/min (74)	24 (66.6)	12 (33.4)	
Niveles Complemento			
C3	98 (75 – 124)	104 (74 – 141)	0.937 ε
C4	21.9 (12.9 – 25.8)	21.3 (9.0 – 29.8)	0.926 ε
Albumina sérica			0.614*
>3.2 (90)	24 (63)	14 (37)	
<3.2 (10)	2 (50)	2 (50)	

Albuminuria inicial			
>2200 mg/dl (26)	6 (54)	5 (46)	0.307*
<2200 mg/dl (74)	20 (71)	8 (29)	
Clase histológica (%)			0.3841*
Clase V (56)	15 (68)	7 (32)	
Clase III (2)	1 (25)	3 (75)	
Clase IV (42)	4 (44)	5 (56)	
Clase II (2)	3 (75)	1 (25)	
Tipo tratamiento (%)			0.173*
Inducción (14)	6 (100)	0 (0)	
Recaída (31)	8 (61)	5 (38)	
Resistente tx (55)	14 (60)	9 (40)	
ε Variables analizadas por U Mann – Whitney			
*análisis realizado por chi-cuadrado			

## CARACTERÍSTICAS A LOS 12 MESES DE SEGUIMIENTO

### Respuesta bioquímica.

25 pacientes completaron el seguimiento a 12 meses. 20 pacientes fueron tratados con tacrolimus (4 con cuantificación de niveles séricos, promedio: 3.5 ng/ml) y 5 con ciclosporina A (1 con cuantificación de niveles séricos: 323 ng/ml). El promedio de albuminuria en 24 horas fue de 860 mg/día (rango: 18 – 2500 mg/día). El promedio de tasa de filtrado glomerular estimado fue de 96 ml/min; 13 pacientes (52%) presentaron respuesta completa, 6 pacientes (24%) tuvieron respuesta parcial, 4 asociados con tacrolimus (nivel sérico promedio: 3.5 ng/ml). 19 pacientes (76%) tuvieron respuesta combinada (parcial+completa) 16 asociados con tacrolimus



(nivel sérico promedio: 3.6 ng/ml), y 3 asociados a ciclosporina A (sin cuantificación de niveles séricos). 6 pacientes (24%) no presentaron respuesta bioquímica, 2 pacientes prescritos con tacrolimus (1 con cuantificación de nivel sérico: 2.9 ng/ml), y 2 pacientes con ciclosporina A (1 con cuantificación de nivel sérico: 323 ng/ml). No se documentaron efectos adversos relacionados con el inhibidor de calcineurina.

### **Respuesta a los 12 meses de acuerdo a las características basales.**

Se dividieron a los pacientes del estudio, en 2 grupos (Respuesta parcial/completa y pacientes sin respuesta) se realizó un análisis por medio de U Mann-Whitney y chi cuadrada para evaluar la correlación entre diferentes características basales y la respuesta a tratamiento a los 23 meses con inhibidor de calcineurina sin ser significativas. Se analizaron los demás valores como tiempo de inicio de inhibidor de calcineurina, edad, sexo, tasa de filtrado glomerular, niveles de complemento, albuminuria en 24 horas, albumina serica y clase histologica sin ser significativas.

**Tabla 8. Respuesta a los 12 meses acuerdo a características basales.**

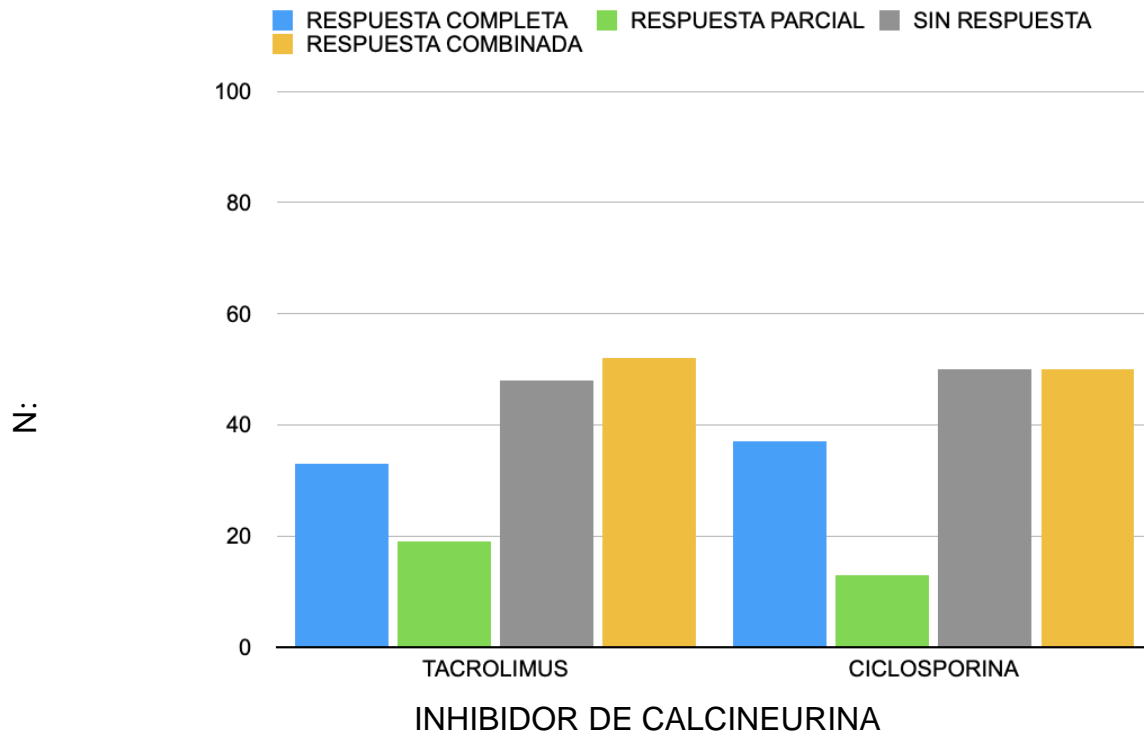
<b>Respuesta a los 12 meses acuerdo a características basales.</b>			
Variable	Respuesta Parcial/Completa N-19	Sin Respuesta N – 6	p
Diagnóstico NL			
- 6 m	4 (80)	1 (20)	0.496 *
6 – 12 m	3 (50)	3 (50)	
+ 12 m	12 (85)	2 (15)	
Edad (años)	34 ± 12.74	31 ± 9	0.79 ε
Sexo (%)			NS*
Hombre (16)	4 (100)	0 (0)	
Mujer (74)	15 (71)	6 (29)	
TFG			0.38*
-60 ml/min (16)	3 (75)	1(25)	

+60 ml/min (74)	16 (76)	5 (24)	
Niveles Complemento			
C3	110 (20– 198)	102 (60 – 141)	0.82 ε
C4	24.5 (9-49)	18 (9.0 – 6-21.3)	0.95 ε
Albumina sérica			
>3.2 mg/dl (85)	15 (71)	6 (29)	0.540*
<3.2 mg/dl (15)	4 (100)	0 (0)	
Albuminuria inicial			
>2200 mg/dl (56)	9 (64)	5 (36)	0.344*
<2200 mg/dl (44)	10 (90)	1 (10)	
Clase histológica			
Clase V (60)	11 (73)	4 (27)	0.505*
Clase IV (20)	3 (60)	2 (40)	
Clase III (8)	2 (100)	0 (0)	
Clase II (12)	3 (100)	0 (0)	
Tipo tratamiento			
Inducción (8)	1 (50)	1 (50)	0.631*
Recaída (24)	5 (83)	1 (17)	
Resistente Tx (68)	13 (76)	4 (24)	
ε Variables analizadas por U Mann – Whitney			
*análisis realizado por chi-cuadrado			

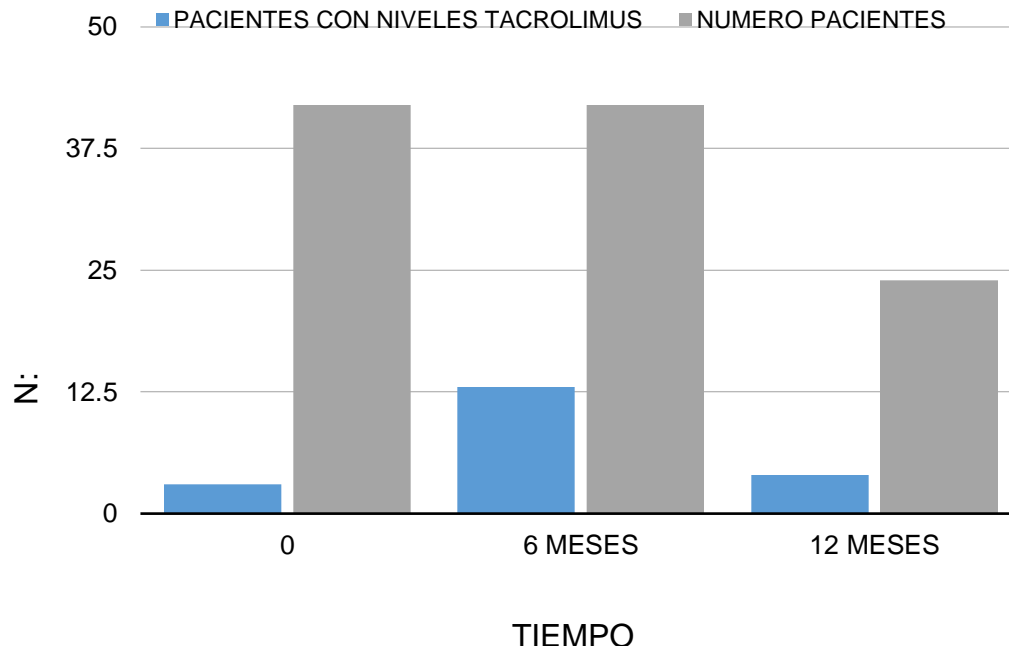
### Respuesta bioquímica entre inhibidores de calcineurina a los 12 meses.

La respuesta con tacrolimus fue completa en 57%, parcial en el 27%, combinada en el 84% y sin respuesta en 16%. La respuesta con ciclosporina A fue completa en 40%, parcial en 20%, y sin respuesta en 40%.

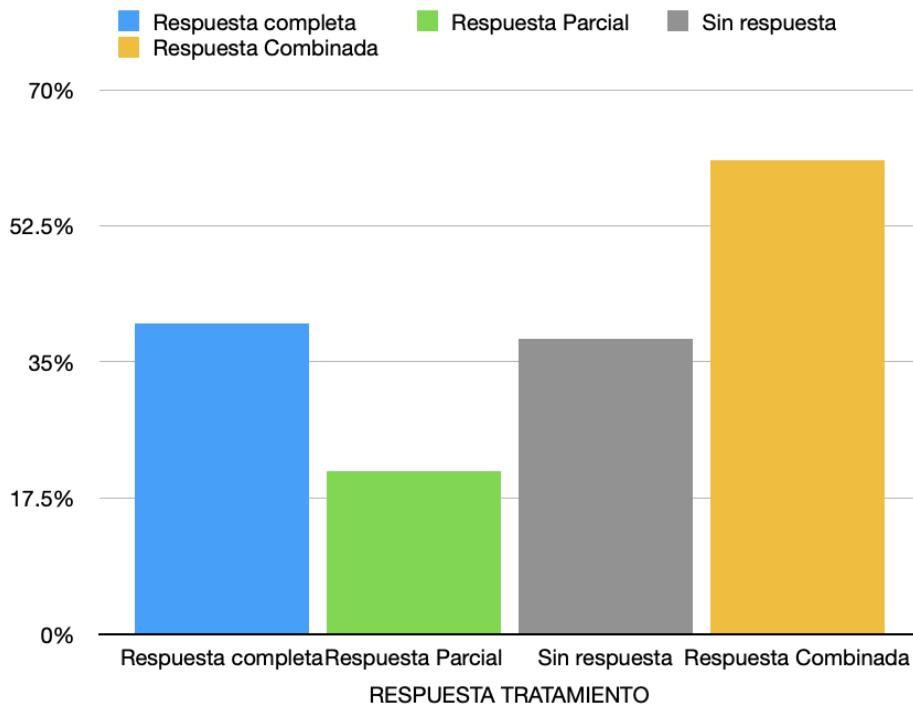
**Grafica 6. Respuesta bioquímica a los 12 meses entre inhibidores de calcineurina**



**Grafía 7. Medición de niveles de tacrolimus del total de pacientes.**



### Gráfica 8. Respuesta bioquímica a 12 meses de seguimiento



#### Rango de proteinuria y respuesta terapéutica.

La respuesta al tratamiento entre los casos con proteinuria en rangos nefróticos (40%, n= 10), fue completa en el 40% (n= 4), respuesta parcial en el 50%(n=5) , respuesta combinada del 90% (n=9) y sin respuesta en el 10% (n= 1). En los pacientes con proteinuria subnefrótica (60%, n=15), hubo respuesta completa en el 60% (n= 9), respuesta parcial en 6 % (n=1 ), respuesta combinada en el 66%(n=10) y sin respuesta en el 34% (n=5).

**Tabla 9. Respuesta al año de acuerdo con proteinuria inicial**

	Respuesta completa	Respuesta parcial	Sin respuesta	Respuesta combinada
Síndrome nefrótico	4 (40%)	5 (50%)	1 (10%)	9 (90%)

(n= 10)				
Proteinuria subnefrótica (n= 15)	9 (60%)	1 (6%)	5 (34%)	10(66%)

**Tasa de filtrado glomerular estimada y respuesta terapéutica.**

Entre los 20 pacientes (77%) que tuvieron una tasa de filtrado glomerular > 60 ml/min, hubo respuesta completa en 55% (n=11), respuesta parcial en 25 % (n=5), respuesta combinada en el 80% ( n=16), y sin respuesta en el 20% (n=4).

Entre los 6 pacientes (23%) con tasa de filtrado glomerular estimada < 60 ml/min, hubo respuesta completa en el 50% respuesta parcial en el 50%, y sin respuesta en el 25%.

**Tabla 10. Respuesta a tratamiento de acuerdo con filtrado glomerular.**

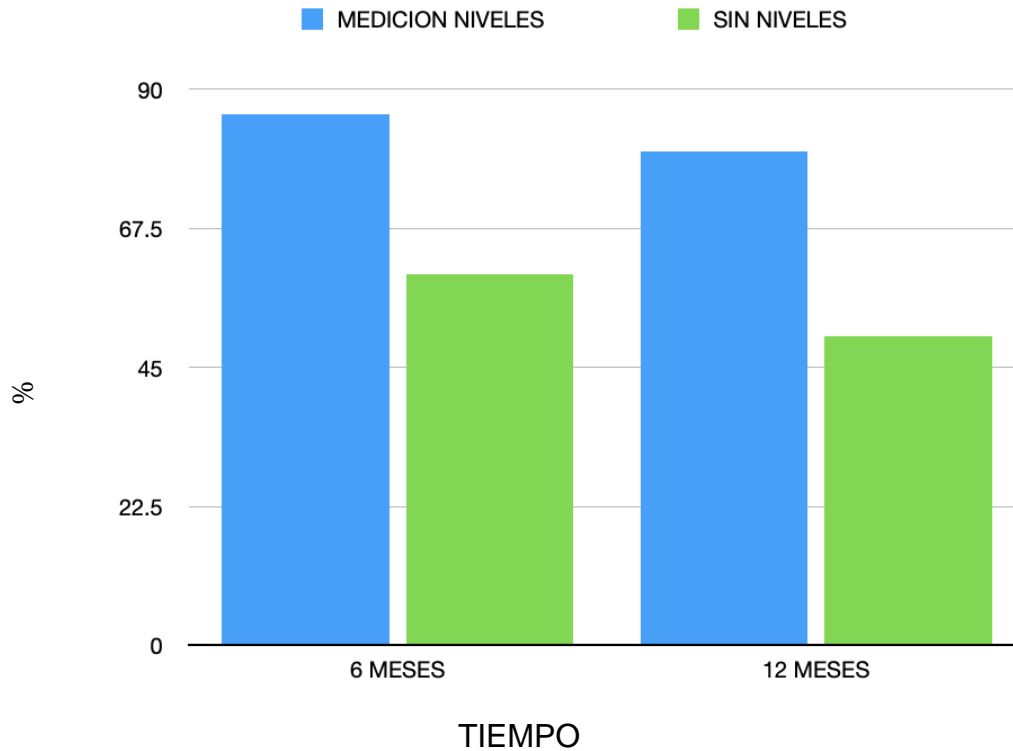
Tasa de filtrado glomerular estimada	Respuesta completa	Respuesta parcial	Sin respuesta	Respuesta combinada
> 60 ml/min (n= 20)	11(55%)	5(25%)	4(20%)	16(80%)
< 60 ml/min (n= 6)	1(16%)	3(50%)	2(34%)	4(66%)

**Respuesta terapéutica de acuerdo a la medición de niveles séricos de inhibidor de calcineurina.**

La respuesta de tratamiento de acuerdo a la medición de niveles fue la siguiente: en pacientes con medición de niveles a los 6 meses tuvieron una respuesta

completa de 53%, parcial del 33% combinada de 86% y sin respuesta del 14%. Al año, una respuesta completa del 60% , parcial de 20% y combinada del 80%. En comparación con los pacientes que no se realizó medición de niveles, tuvieron una respuesta parcial de 27% y completa a los 33% y combinada del 60% a los 6 meses de tratamiento y al año de tratamiento de 18% respuesta parcial, completa de 50% y combinada del 68%.

**Grafica 10. Medicion de niveles de ICN del total de pacientes**



### **Brotos/recaídas**

Un paciente presentó brote proteinúrico. 1 paciente presentó brote nefrítico.

### **Abandono terapéutico.**

Dos pacientes abandonaron tratamiento a los 12 meses de tratamiento, 1 con tacrolimus, y 1 con ciclosporina A.

### **Niveles séricos de fracciones del complemento.**

De la totalidad de los pacientes 62% (n= 15) presentaban cuantificación sérica del complemento. El nivel promedio de C4 a los 12 meses fue de 25.9 ng/dl y C3 de 113 ng/ml.

En las siguientes gráficas se representa el seguimiento bioquímico a 12 meses de seguimiento.

### **Evolucion proteinuria con tratamiento.**

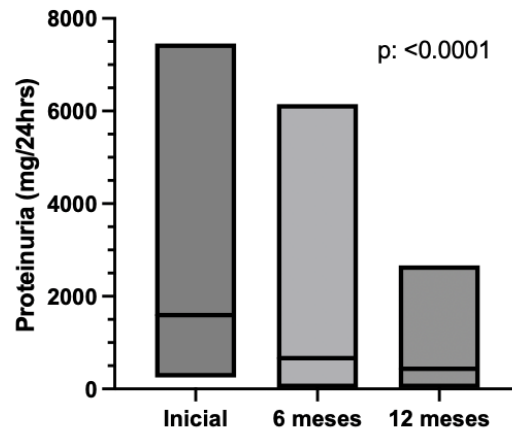
Respecto a la disminucion de la proteinuria, se encontro disminucion significativa a los 6 meses de tratamiento, con significancia estadística (tabla 10, grafica 9) la cual persistia a los 12 meses (P: <0.0001\*)

**Tabla 10. Evolucion proteinuria con tratamiento.**

<b>Evolución proteinuria durante seguimiento</b>					
Variable	Proteinuria Inicial	Proteinuria 6 meses	Proteinuria 12 meses	P	p
Proteinuria (mg/24hrs)	1593	665.5	434	<0.0001*	0.001 <sup>⊥</sup>
* Análisis realizado por Kruskal – Wallis para valores no paramétricos entre los 3 grupos					
⊥ Variables analizadas por U Mann – Whitney entre Proteinuria Inicial Vs Final					

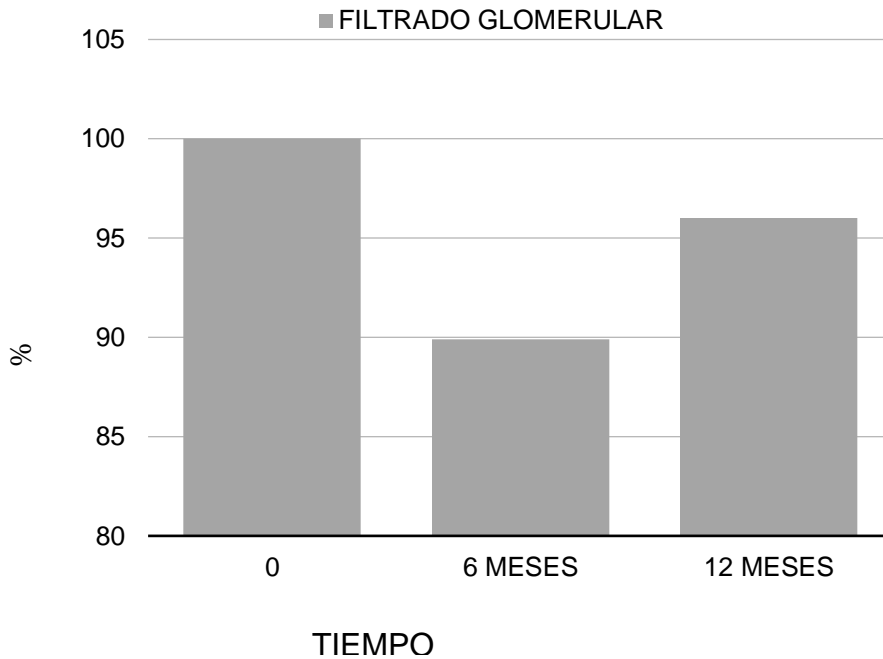


**Grafica 9. Evolución de albuminuria durante seguimiento**

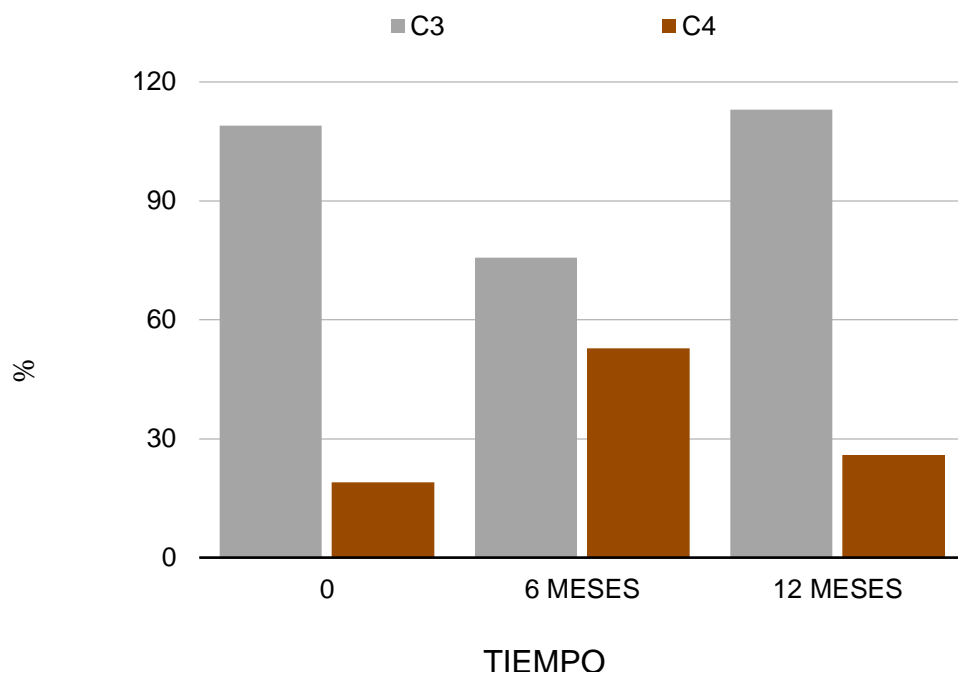


**Grafica X. Evaluación de la Proteinuria Inicial, 6 y 12 meses postratamiento (Mediana y RIC 25 - 75%)**

**Gráfica 10. Evolución de tasa de filtración glomerular estimada (CKD-EPI) T**



**Grafica 11. Niveles séricos de fracciones del complemento**



## DISCUSIÓN.

En el presente estudio se evidenció la utilidad de los inhibidores de calcineurina en pacientes con esquema de inducción de novo o tras brote de nefritis lúpica, alcanzando respuesta completa en el 40% de los pacientes a 6 meses y 50% a 12 meses, sin importantes diferencias entre los tipos de inhibidor de calcineurina, con una respuesta combinada del (62%) a 6 meses y (79%) a 12 meses, similar a la obtenida en estudios previos en poblaciones asiáticas<sup>16-19</sup> (respuesta combinada de 60% a los 6 meses y 79% a los 12 meses de tratamiento).

Del estudio de cohorte GLADEL<sup>66</sup>, en concordancia con los hallazgos del análisis ALMS<sup>7</sup>, se deriva la recomendación del uso de micofenolato de mofetilo en la población Latinoamérica, pudiéndose obtener una respuesta bioquímica en el 60.9% de los casos con el uso de micofenolato comparado con el 38.8% con ciclofosfamida (P:0.03); sin embargo, micofenolato se asocia con numerosos efectos adversos, por lo que es necesario evaluar y comparar la respuesta de diferentes esquemas de tratamiento en la población mestiza-mexicana con objetivo de encontrar mejores alternativas de buen perfil de seguridad. Una opción interesante son los inhibidores de calcineurina que ha demostrado tener una efectividad similar a otros tratamientos en poblaciones asiáticas<sup>16-19</sup>.

La indicación del inicio de tratamiento con inhibidor de calcineurina ha sido variada e incluyen: esquema de inducción de novo, ausencia de respuesta completa a otros esquemas de inmunosupresión, o brotes. En general, se puede llegar a obtener respuesta completa en el 40% de los casos y respuesta parcial en el 60% de los casos a 6 meses<sup>16</sup>; a 12 meses de seguimiento se ha obtenido respuesta completa de 54% y parcial del 79%<sup>63</sup>.

En el presente estudio no se encontraron diferencias entre el tipo de inhibidor de calcineurina utilizado (52% vs 50%) a 6 meses de tratamiento, sin embargo al año de tratamiento se pudo detectar una diferencia mayor, con una respuesta combinada a tacrolimus en 84% vs 60% con ciclosporina A, lo que concuerda con reportes de trasplante renal<sup>67</sup>, donde se ha demostrado una mayor supervivencia renal libre de rechazo al año de tratamiento, lo cual podría explicarse por su mayor potencia inmunosupresora, y mayor estabilidad de los niveles en sangre<sup>67</sup>. Así mismo, hay información significativa que pone de relieve la importancia de la monitorización inmunológica del inmunosupresor, ya que la ausencia de la cuantificación de los niveles séricos evita la adecuación de la posología para llevar a concentraciones efectivas en sangre que puedan incrementar la eficacia del fármaco y la tasa de respuestas bioquímicas completas o parciales, especialmente en aquellos pacientes sin respuesta.

Sólo el 30% de los pacientes a 6 meses y 16% de los pacientes a 12 meses contaban con cuantificación de los niveles séricos de tacrolimus o ciclosporina A. Hallazgo consistente con la diferencia significativa en el porcentaje obtenido de respuesta bioquímica combinada (86% a 6 meses y 80% a 12 meses). En comparación, los casos en los que no se cuantificaron niveles séricos del inhibidor de calcineurina, se documentó una menor respuesta bioquímica combinada (60% a 6 meses y 68% a 12 meses). Los niveles séricos promedio de los pacientes con respuesta completa fue de 4,7 ng/ml y con respuesta parcial de 6 ng/ml, lo cual concuerda con los niveles sugeridos por diferentes guías (KDIGO / EULAR)<sup>40</sup>.

El presente análisis demostró la utilidad del inhibidor de calcineurina en pacientes refractarios a otros esquemas de inmunosupresión. En nuestra cohorte hasta el 86% recibieron esquemas previos de inmunosupresión, de los cuales se obtuvo una respuesta combinada del 52% a 6 meses y 76% a los 12 meses de seguimiento. Un mecanismo sugerido en la escasa respuesta de casos refractarios se relaciona con la sobre expresión de P-gp en linfocitos T CD4+; la función principal de P-gp, es la extrusión de algunos fármacos del citoplasma lo que puede limitar su eficacia

en células diana. Los inhibidores de calcineurina han demostrado inhibir la P-gp por lo que podrían aumentar la sensibilidad a otros inmunosupresores<sup>64</sup>.

Un dato relevante es el buen porcentaje de respuesta asociado a inhibidor de calcineurina como esquema inmunosupresor de novo, especialmente en pacientes con tasa de filtración glomerular estimada mayor de 60 ml/min, proteinuria subnefrótica inicial y en clases II, III y V. Es probable que la buena respuesta al inhibidor de calcineurina como inmunosupresor de novo esté relacionado con casos menos severos.

Factores probablemente relacionados con una baja respuesta terapéutica incluyen la ausencia de medición de niveles séricos del inhibidor de calcineurina, clase IV, síndrome nefrótico y deterioro de la función renal.

Entre los pacientes con tasas de filtración glomerular <60 ml/min y síndrome nefrótico pre-inhibidor de calcineurina, se observó una respuesta similar, es decir, respuestas subóptimas a 6 meses (30% de respuesta) con mejoría de la respuesta a 12 meses (75% de respuesta). Consistente con la continuación del inhibidor de calcineurina por lo menos por 12 meses en casos con al menos respuesta parcial. En 2008, Bao y cols<sup>16</sup>, realizaron un estudio prospectivo donde se evaluó la eficacia de los inhibidores de calcineurina como tratamiento de inducción en pacientes con nefritis lúpica clase IV + V; a los 6 meses la respuesta parcial fue del 40% y en el análisis por intención a tratar fue del 50% . En otro estudio aleatorizado controlado realizado por Liu y cols<sup>17</sup>, se encontró una respuesta completa del 45.9% a las 24 semanas en comparación del 25.6% con ciclofosfamida.

En un estudio japonés<sup>18</sup>, la combinación de inhibidores de calcineurina + micofenolato + ciclofosfamida, se asoció con una remisión completa del 80% a los 6 meses.

En cuanto a la evidencia reportada en población Latinoamérica y mestizo-mexicana, en 2022, Zavala-Miranda y cols<sup>11</sup>, en una cohorte mexicana, se documentó una respuesta completa del 22.3% a 6 meses y del 40.5% al año, utilizando esquemas de inmunosupresión con ácido micofenólico y ciclofosfamida; por su parte, en el estudio ALMS se reportó una respuesta parcial con micofenolato de mofetilo del 60% a los 6 meses. Nuestro estudio encontró respuestas similares a otros tratamientos en población mexicana, por lo que puede ser punto de partida para realizar un estudio de no inferioridad con los inhibidores de calcineurina en población mexicana.

Entre las ventajas del presente estudio incluyen la evaluación de un tratamiento en una región con escasa información disponible en la literatura, asimismo se comprobó que puede ser un tratamiento efectivo en pacientes refractarios a otros esquemas de inmunosupresión con la finalidad de obtener adecuadas tasas de respuestas bioquímicas, y la adecuada monitorización bioquímica en todos los pacientes.

Entre las limitaciones del presente estudio se incluye el diseño retrospectivo, el número pequeño de pacientes, se trata del análisis de un solo centro de estudio, y la falta de monitorización de los niveles séricos del inhibidor de calcineurina.

## **CONCLUSIONES.**

De acuerdo con nuestro análisis, los inhibidores de calcineurina son una buena opción en pacientes de población mestizo-mexicana con esquema de inmunosupresión de novo, brotes o refractarios a otros esquemas de tratamiento.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European league against rheumatism/American college of rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2019;71(9):1400–12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/art.40930>
2. Anders H-J, Saxena R, Zhao M-H, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2020;6(1):7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-019-0141-9>
3. Danila MI, Pons-Estel GJ, Zhang J, Vila LM, Reveille JD, Alarcon GS. Renal damage is the most important predictor of mortality within the damage index: data from LUMINA LXIV, a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2008;48(5):542–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kep012>
4. Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on lupus nephritis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2020;76(2):265–81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.10.017>
5. Kon T, Yamaji K, Sugimoto K, Ogasawara M, Kenpe K, Ogasawara H, et al. Investigation of pathological and clinical features of lupus nephritis in 73 autopsied cases with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* [Internet]. 2010;20(2):168–77. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3109/s10165-009-0260-3>



6. 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 (Oxford)* [Internet]. 2016;55(2):252–62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kev311>
7. Isenberg D, Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Jayne D, et al. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2010;49(1):128–40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kep34>
8. Dall’Era M, Cisternas MG, Smilek DE, Straub L, Houssiau FA, Cervera R, et al. Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: Lessons learned from the euro-lupus nephritis cohort: Predictors of renal outcome in lupus nephritis trials. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2015;67(5):1305–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/art.39026>
9. Croca SC, Rodrigues T, Isenberg DA. Assessment of a lupus nephritis cohort over a 30-year period. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2011;50(8):1424–30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ker101>
10. Houssiau FA. Therapy of lupus nephritis: lessons learned from clinical research and daily care of patients. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2012;14(1):202. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/ar3656>

11. Zavala-Miranda MF, Perez-Arias AA, Márquez-Macedo SE, Comunidad-Bonilla RA, Romero-Diaz J, Morales-Buenrostro LE, et al. Characteristics and outcomes of a Hispanic lupus nephritis cohort from Mexico. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2023;62(3):1136–44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keac407>
  
12. Wyrobek AJ. Relative susceptibilities of male germ cells to genetic defects induced by cancer chemotherapies. *J Natl Cancer Inst Monogr* [Internet]. 2005;2005(34):31–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/jncimonographs/lgi001>
  
13. Boumpas DT. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med* [Internet]. 1993;119(5):366. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-119-5-199309010-00003>
  
14. Østensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2006;8(3):209. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/ar1957>
  
15. Hoeltzenbein M, Elefant E, Vial T, Finkel-Pekarsky V, Stephens S, Clementi M, et al. Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2012;158A(3):588–96. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.35223>

16. Bao H, Liu Z-H, Xie H-L, Hu W-X, Zhang H-T, Li L-S. Successful treatment of class V+IV lupus nephritis with multitarget therapy. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2008;19(10):2001–10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2007121272>
17. Liu Z, Zhang H, Liu Z, Xing C, Fu P, Ni Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial: A randomized trial. *Ann Intern Med* [Internet]. 2015;162(1):18–26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7326/M14-1030>
18. Sakai R, Kurasawa T, Nishi E, Kondo T, Okada Y, Shibata A, 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* [Internet]. 2018;27(2):273–82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203317719148>
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* [Internet]. 2017;28(12):3671–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1681/asn.2017030263>
20. Smeenk R, Brinkman K, Van Den Brink H, Termaat R-M, Berden J, Nossent H, et al. Antibodies to DNA in patients with systemic lupus erythematosus. Their role in the diagnosis, the follow-up and the pathogenesis of the disease. *Clin Rheumatol* [Internet]. 1990;9(S1):100–10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/bf02205557>
21. Termaat R-M, Assmann KJM, Dijkman HBPM, van Gompel F, Smeenk RJT, Berden JHM. Anti-DNA antibodies can bind to the glomerulus via

two distinct mechanisms. *Kidney Int* [Internet]. 1992;42(6):1363–71.  
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1992.428>

22. Fries JWU, Mendrick DL, Rennke HG. Determinants of immune complex-mediated glomerulonephritis. *Kidney Int* [Internet]. 1988;34(3):333–45. Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1988.186>
23. Kuo C-F, Grainge MJ, Valdes AM, See L-C, Luo S-F, Yu K-H, et al. Familial aggregation of systemic lupus erythematosus and coaggregation of autoimmune diseases in affected families. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2015;175(9):1518. Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.3528>
24. Freedman BI, Langefeld CD, Andringa KK, Croker JA, Williams AH, Garner NE, et al. End-stage renal disease in African Americans with lupus nephritis is associated with *APOL1*: *APOL1* in lupus nephritis ESRD. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2014;66(2):390–6. Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1002/art.38220>
25. Lin CP, Adrianto I, Lessard CJ, Kelly JA, Kaufman KM, Guthridge JM, et al. Role of MYH9 and APOL1 in African and non-African populations with lupus nephritis. *Genes Immun* [Internet]. 2012;13(3):232–8. Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1038/gene.2011.82>
26. Imgenberg-Kreuz J, Carlsson Almlöf J, Leonard D, Alexsson A, Nordmark G, Eloranta M-L, et al. DNA methylation mapping identifies gene regulatory effects in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2018;77(5):736–43. Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212379>
27. Galindo-Izquierdo M, Rodriguez-Almaraz E, Pego-Reigosa JM, López-Longo FJ, Calvo-Alén J, Olivé A, et al. Characterization of patients with

lupus nephritis included in a large cohort from the Spanish society of rheumatology registry of patients with systemic lupus erythematosus (RELESSER). *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016;95(9):e2891. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000002891>

28. Stojan G, Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2018;30(2):144–50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/bor.0000000000000480>
29. Ramírez Gómez LA, Uribe Uribe O, Osio Uribe O, Grisales Romero H, Cardiel MH, Wojdyla D, et al. Childhood systemic lupus erythematosus in Latin America. The GLADEL experience in 230 children. *Lupus* [Internet]. 2008;17(6):596–604. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203307088006>
30. Hoffman IEA, Lauwerys BR, De Keyser F, Huizinga TWJ, Isenberg D, Cebecauer L, et al. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: different clinical and serological pattern than adult-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2009;68(3):412–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.094813>
31. Yap DYH, Chan TM. Lupus nephritis in Asia: Clinical features and management. *Kidney Dis (Basel)* [Internet]. 2015;1(2):100–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000430458>
32. Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2002;16(5):847–58. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/berh.2002.0259>

33. Bastian HM, Roseman JM, McGwin G Jr, Alarcón GS, Friedman AW, Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus* [Internet]. 2002;11(3):152–60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1191/0961203302lu158oa>
34. Yap DYH, Chan TM. Lupus nephritis in Asia: Clinical features and management. *Kidney Dis (Basel)* [Internet]. 2015;1(2):100–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000430458>
35. Seligman VA, Lum RF, Olson JL, Li H, Criswell LA. Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis. *Am J Med* [Internet]. 2002;112(9):726–9. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9343\(02\)01118-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9343(02)01118-x)
36. Sabucedo AJ, Contreras G. ESKD, transplantation, and dialysis in lupus nephritis. *Semin Nephrol* [Internet]. 2015;35(5):500–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2015.08.011>
37. McClain MT, Arbuckle MR, Heinlen LD, Dennis GJ, Roebuck J, Rubertone MV, et al. The prevalence, onset, and clinical significance of antiphospholipid antibodies prior to diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2004;50(4):1226–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20120>
38. Silverman GJ. The microbiome in SLE pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2019;15(2):72–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-018-0152-z>

39. Christopher-Stine L, Siedner M, Lin J, Haas M, Parekh H, Petri M, et al. Renal biopsy in lupus patients with low levels of proteinuria. *J Rheumatol* [Internet]. 2007;34(2):332–5. Disponible en: <http://www.jrheum.org/content/34/2/332>
40. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int* [Internet]. 2021;100(4):S1–276. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021>
41. Houssiau FA, Lauwerys BR. Current management of lupus nephritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2013;27(3):319–28. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2013.07.004>
42. Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, Devreese K, Jacobsen S, Ruiz-Irastorza G, et al. Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2018;4(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2017.103>
43. 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* [Internet]. 2018;93(4):789–96. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2017.11.023>. 2015;1(2):100–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000430458>

44. Donadio JV Jr, Holley KE, Ferguson RH, Ilstrup DM. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide. *N Engl J Med* [Internet]. 1978;299(21):1151–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejm197811232992102>
45. Austin HA III, Klippel JH, Balow JE, Le Riche NGH, Steinberg AD, Plotz PH, et al. Therapy of lupus nephritis. *N Engl J Med* [Internet]. 1986;314(10):614–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejm198603063141004>
46. Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D, Sebastiani GD, Garrido E de R, Danieli MG, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: The Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide: Immunosuppressive Therapy in Lupus Nephritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2002;46(8):2121–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10461>
47. Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2010;69(01):61–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.102533>
48. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* [Internet]. 2005;353(21):2219–28. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa043731>



49. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2009;20(5):1103–12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1681/asn.2008101028>
50. Yo J, Barbour TD, Nicholls K. Management of refractory lupus nephritis: challenges and solutions. *Open Access Rheumatol* [Internet]. 2019;11:179–88. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/oarr.s166303>
51. Anders H-J. Re-biopsy in lupus nephritis. *Ann Transl Med* [Internet]. 2018;6(S1):S41–S41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2018.09.47>
52. Song Y-H, Cai G-Y, Xiao Y-F, Wang Y-P, Yuan B-S, Xia Y-Y, et al. Efficacy and safety of calcineurin inhibitor treatment for IgA nephropathy: a meta-analysis. *BMC Nephrol* [Internet]. 2017;18(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-017-0467-z>
53. Li H-Y, Zhang X, Zhou T, Zhong Z, Zhong H. Efficacy and safety of cyclosporine a for patients with steroid-resistant nephrotic syndrome: a meta-analysis. *BMC Nephrol* [Internet]. 2019;20(1):384. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-019-1575-8>
54. U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group. A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. *N Engl J Med* [Internet]. 1994;331(17):1110–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199410273311702>

55. U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group. A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. *N Engl J Med* [Internet]. 1994;331(17):1110–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199410273311702>
56. Ponticelli C, Reggiani F, Moroni G. Old and new calcineurin inhibitors in lupus nephritis. *J Clin Med* [Internet]. 2021;10(21). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10214832>
57. Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF III, Dooley MA, Tumlin J, Romero-Diaz J, et al. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int* [Internet]. 2019;95(1):219–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2018.08.025>
58. Favre H, Miescher PA, Huang YP, Chatelangat F, Mihatsch MJ. Ciclosporin in the treatment of lupus nephritis. *Am J Nephrol* [Internet]. 1989;9(1):57–60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000168040>
59. Hussein MM, Mooij JM, Roujouleh H. Cyclosporine in the treatment of lupus nephritis including two patients treated during pregnancy. *Clin Nephrol* [Internet]. 1993 [citado el 5 de agosto de 2023];40(3):160–3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8403571/>
60. Manger K, Kalden JR, Manger B. Cyclosporin a in the treatment of systemic lupus erythematosus: Results of an open clinical study.

Rheumatology (Oxford) [Internet]. 1996;35(7):669–75. Disponible en:  
<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/35.7.669>

61. Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, Arriens C, Caster DJ, Romero-Diaz J, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2021;397(10289):2070–80. Disponible en:  
[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00578-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00578-x)

62. Chen YE, Korbet SM, Katz RS, Schwartz MM, Lewis EJ. Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2008;3(1):46–53. Disponible en:  
<http://dx.doi.org/10.2215/cjn.03280807>

63. Mejía-Vilet, J. M., Morales-Buenrostro, L. E., Uribe-Urbe, N. O., & Correa-Rotter, R. (2015). Renal flare prediction and prognosis in lupus nephritis Hispanic patients. *Lupus*, 25(3), 315–324.  
<https://doi.org/10.1177/0961203315606985>

64. Alamilla-Sanchez ME, Alcala-Salgado MA, Alonso-Bello CD, Fonseca-Gonzalez GT. Mechanism of action and efficacy of immunosuppressors in lupus nephritis. *Int J Nephrol Renovasc Dis* [Internet]. 2021;14:441–58. Disponible en:  
<http://dx.doi.org/10.2147/IJNRD.S33537>

65. Mejía-Vilet, J. M., Morales-Buenrostro, L. E., Uribe-Uribe, N. O., & Correa-Rotter, R. (2015). Renal flare prediction and prognosis in lupus nephritis Hispanic patients. *Lupus*, 25(3), 315–324.  
<https://doi.org/10.1177/0961203315606985>
66. Pons-Estel BA, Bonfa E, Soriano ER, Cardiel MH, Izcovich A, Popoff F, et al. First Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL, *Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus*)–Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR). *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2018;77(11):1549–57. Disponible en:  
<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213512>
67. Jurewicz WA. Tacrolimus versus ciclosporin immunosuppression: long-term outcome in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2003;18(90001):7i–11. Disponible en:  
<http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfg1028>