

***Terapias multitarget para nefritis
lúpica clase V + IV***

***Successful treatment of class IV + V
lupus nephritis with multitarget
therapy***

JASN 2008; 19: 2001-2008

- Ciclofosfamida EV: usada hace más de 20 años para nefritis proliferativa difusa
- Lesiones proliferativas + membranosas: clase Vd o Vc (WHO) o V + IV (2003)
- **Muy importante el patrón histológico:**
27% de remisión en V + IV vs 60% de IV

Estudio

- 40 pacientes, desde 9/05 al 12/06
- Cualquier género, 12 a 60 años
- Dx de LES con criterios de *American College of Rheumatology*
- SLEDAI ≥ 12
- Dx histológico clase V + IV
- Proteinuria $\geq 1,5$ g/ 24 hs c/s sedimento activo
- Exclusión: creatinina ≥ 3 , Ccr ≤ 30 , disfunción hepática, alt. metabol. glucosa, hipersensibilidad a drogas o CI, uso de CTX, MMF o tacrolimus en últimos 12 meses, complicaciones graves

2 Grupos:

- Inicio a todos: MPS iv (0.5 g/día por 3 días) y luego vo

GRUPO 1:

Multitarget (MPS + MMF + tacrolimus)

- Multitarget: tacrolimus promedio 4 mg/día; To: 5 a 7 ng/mL.
MMF 1 g/ día, c/ 12 hs

GRUPO 2:

- CY iv: pulsos mensuales 0,75g/ m²
- Control de TA: bloquenes Cálculos o beta-bloqueantes.
IECAS o ARA II si > 1 mes de tto
- **End points:** remisión completa (proteinuria \leq 0,4 g/ 24 hs, sedimento normal, albúmina \geq 3,5, creatinina normal o no mayor al 15% del basal).
- **Secundarios:** remisión parcial o tiempo hasta la remisión

Seguimiento 6 - 9 meses

- **2** pacientes de CY iv dejaron el estudio (NAC y ↑ creat) vs **2** del multitarget (NAC y abandono)
- Remisión completa: 8 del multitarget vs 17 de CY iv no alcanzaron a 6 meses. ***Diferencia absoluta del 50%***
- Remisión parcial o completa: 90% (18) del multitarget vs 45% (9) del CY iv
- 9 meses: 65% (13) del multitarget vs 15% (3) del CY iv remisión completa. 95% (19) vs 55% (11) remisión parcial o completa
- Análisis multivariados: ***multitarget 6,47 veces más chance de remisión completa***

Laboratorio:

- Mejoría de proteinuria y hematuria en multitarget vs CY iv.

1 pac grupo IVCY duplicó creat y fue retirado del estudio
+ 1 del multitarget creat > 30% (falla del tto)

- Colagenograma: mayor negativ. de anti ADN y C3 en multitarget (no significativo)
- Biopsias: sin toxicidad por ICN

- Inmunosupresión: iguales dosis de MPS

Eventos adversos:

- ✓ No muertes
- ✓ Neumonía en uno de c/ grupo
- ✓ Menores EA GI, aumento de transaminasas, leucopenia, infección de VAS, alopecia, irregularidades menstruales en multitarget
- ✓ *HTA de reciente Dx: 3 pac de multitarget*
- ✓ *No toxicidad por ICN*

Discusión

- La nefritis clase V + IV representa el 11,7% de LES
- Importante causa de refractariedad al tto
- Este estudio es el primer report de MPS + MMF + FK para inducción
- Najafi previamente describió remisión completa de 27% (vs 5% de este estudio) para grupo CY iv.
- Este estudio es en chinos (vs 93% de negros)
- ✓ Se usa CY iv (vs vo en Najafi)
- ✓ Menor seguimiento (vs 108 +/- 70 meses)

- Diferentes tipos de nefritis distinta respuesta inmune
- Formas proliferativas y con semilunas; rta. Th1 + hipersensibilidad retardada
- Forma membranosa: IgG4 sin hipersensibilidad retardada

- **FK**: suprime IL-2, inhibe activación T, disminuye TNF alfa e interferón gamma, inhibe IL-10
- **MMF**: suprime prolif de linfocitos, dismin producción de Ac, efectos endoteliales. Combinada con FK inhibe IL-2
- **MMF+ FK + CTC**: efectos en lesiones inflamatorias, proliferativas, vasculíticas y membranosas

- Se necesita más tiempo de seguimiento para pronóstico a largo plazo
- No se incluyen pacientes de distintas razas
- No hubo cambios en anti ADN y C3..muestra muy pequeña??