



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD “DR. IGNACIO MORONES PRIETO”

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de Reumatología

**Evaluación de desenlaces renales con el uso de fármacos antiproteinúricos no inmunosupresores en pacientes con nefritis lúpica.**

**Julio César Ramírez Sánchez**

DIRECTOR CLÍNICO

Dr. David Alejandro Herrera Van Oostdam

No. de CVU del CONACYT 284188; ORCID 0000-0002-7313-8022

DIRECTOR METODOLÓGICO

Dr. David Alejandro Herrera Van Oostdam

No. de CVU del CONACYT 284188; ORCID 0000-0002-7313-8022

Octubre 2026





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD “DR. IGNACIO MORONES PRIETO”

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de Reumatología  
**Evaluación de desenlaces renales con el uso de fármacos antiproteínúricos no inmunosupresores en pacientes con nefritis lúpica.**

**Julio César Ramírez Sánchez**

**No. de CVU del CONACYT 2019951; Identificador de ORCID 0009-0008-9981-4931**

DIRECTOR CLÍNICO

Dr. David Alejandro Herrera Van Oostdam

No. de CVU del CONACYT 284188; ORCID 0000-0002-7313-8022

DIRECTOR METODOLÓGICO

Dr. David Alejandro Herrera Van Oostdam

No. de CVU del CONACYT 284188; ORCID 0000-0002-7313-8022

SINODALES

Dr. Carlos Abud Mendoza  
Presidente

\_\_\_\_\_

Dr. Enrique Cuevas Orta  
Sinodal

\_\_\_\_\_

Dra. Eva Nina Santillán Guerrero  
Sinodal

\_\_\_\_\_

Dra. Georgina Aguilera Barragán  
Pickens  
Sinodal Suplente

\_\_\_\_\_

Octubre 2026.



Evaluación de desenlaces renales con el uso de fármacos antiproteinúricos no inmunosupresores en pacientes con nefritis lúpica. © 2026 Por Julio César Ramírez Sánchez. Tiene licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International. Para ver una copia de esta licencia visite <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

## RESUMEN

**Introducción.** El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad multisistémica, de etiología autoinmune, multifactorial, con producción de autoanticuerpos que provocan daño orgánico, con diferentes manifestaciones que van desde formas leves hasta aquellas que ponen en peligro la vida. Una de ellas es la nefritis lúpica, que puede expresarse como proteinuria asintomática, síndrome nefrítico, síndrome nefrótico y/o glomerulonefritis rápidamente progresiva <sup>3</sup>. Con terapias inmunosupresoras la mortalidad ha disminuido significativamente, aun así, permanece mayor en comparación con la población general <sup>3,4</sup>. La proteinuria sirve como marcador de daño renal y medición de respuesta al tratamiento. Actualmente no se dispone de estudios que evalúen el efecto de los fármacos inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 como medida antiproteinúrica en pacientes con nefritis lúpica, por lo que esta investigación intenta analizar este efecto, y los desenlaces en el tiempo de estudio, puedan ayudar a futuras investigaciones sobre estas cuestiones.

**Metodología.** Estudio observacional, retrospectivo, longitudinal, donde se evaluó la adherencia terapéutica con el cuestionario de 8 ítems de Morisky, el uso de fármacos inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 y la respuesta renal a 6, 12 y 18 meses. Se incluyeron pacientes de 18 años con nefritis lúpica confirmada mediante biopsia renal. Se analizaron 31 pacientes, 8 recibieron tratamiento antiproteinúrico y 23 no recibieron tratamiento antiproteinúrico, con respuesta renal completa de 25% a 6 y 12 meses. Sin encontrar diferencias significativas en los grupos y variables analizadas. **Conclusión.** El tratamiento antiproteinúrico no se relacionó con el alcance del objetivo de respuesta renal.

**Palabras Clave:** lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, proteinuria, iSGLT2

## ÍNDICE

|                                                                                          | Página |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Resumen .....                                                                            | 1      |
| Índice .....                                                                             | 2      |
| Lista de cuadros .....                                                                   | 3      |
| Lista de figuras .....                                                                   | 3      |
| Lista de abreviaturas .....                                                              | 4      |
| Lista de definiciones .....                                                              | 4      |
| Dedicatorias .....                                                                       | 5      |
| Reconocimientos .....                                                                    | 5      |
| Antecedentes .....                                                                       | 6      |
| Justificación .....                                                                      | 10     |
| Hipótesis .....                                                                          | 11     |
| Objetivos .....                                                                          | 11     |
| Sujetos y métodos .....                                                                  | 12     |
| Análisis estadístico .....                                                               | 15     |
| Ética .....                                                                              | 15     |
| Resultados .....                                                                         | 16     |
| Discusión .....                                                                          | 28     |
| Limitaciones y/o nuevas perspectivas de investigación .....                              | 30     |
| Conclusiones .....                                                                       | 30     |
| Bibliografía .....                                                                       | 31     |
| Anexo 1. Mapa de calor de pacientes por fármacos.....                                    | 34     |
| Anexo 2. Cuestionario Morisky de Adherencia a la Medicación de 8 ítems (MMAS-8)<br>..... | 35     |

## LISTA DE CUADROS

|                                                                             | Página |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------|
| Cuadro 1. Cuadro de variables .....                                         | 12     |
| Cuadro 2. Características basales .....                                     | 16     |
| Cuadro 3. Adherencia global y por grupo farmacológico .....                 | 18     |
| Cuadro 4. Adherencia antiproteinúrica comparado con respuesta clínica ..... | 26     |
| Cuadro 5. Respuesta a 6 meses .....                                         | 27     |
| Cuadro 6. Respuesta a 12 meses .....                                        | 27     |
| Cuadro 7. Respuesta a 18 meses .....                                        | 27     |

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                                   | Página |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Figura 1. Flujo de adherencia a tratamiento antiproteinúrico y respuesta clínica a 6 meses .....  | 20     |
| Figura 2. Flujo de adherencia a tratamiento antiproteinúrico y respuesta clínica a 12 meses ..... | 21     |
| Figura 3. Flujo de adherencia a tratamiento antiproteinúrico y respuesta clínica a 18 meses ..... | 22     |
| Figura 4. Respuesta clínica de acuerdo con número de fármacos antiproteinúricos a 6 meses .....   | 23     |
| Figura 5. Respuesta clínica de acuerdo con número de fármacos antiproteinúricos a 12 meses .....  | 24     |
| Figura 6. Respuesta clínica de acuerdo con número de fármacos antiproteinúricos a 18 meses .....  | 25     |

## LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

- **ACR:** Colegio Americano de Reumatología
- **ARA:** Antagonista del receptor de aldosterona
- **Anti-DNA-ds:** Anticuerpos anti-DNA de doble cadena
- **BR:** Biopsia renal
- **CFM:** Ciclofosfamida
- **EULAR/ACR 2019:** Criterios de clasificación para lupus eritematoso sistémico de la Liga Europea contra el Reumatismo / Colegio Americano de Reumatología
- **GC:** Glucocorticoide
- **IECA:** Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
- **iSGLT2:** Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2
- **ISN/RPS 2003:** Clasificación de la Sociedad Internacional de Nefrología / Sociedad de Patología Renal 2003 para la nefritis lúpica
- **LES:** Lupus eritematoso sistémico
- **MMF:** Micofenolato de mofetilo
- **MPN:** Metilprednisolona
- **NL:** Nefritis lúpica
- **PDN:** Prednisona
- **RAC:** Relación albúmina/creatinina
- **RIC:** Rango intercuartil
- **RRC:** Respuesta renal completa
- **RP:** Respuesta renal parcial
- **SLEDAI:** Índice de actividad de la enfermedad en el lupus eritematoso sistémico
- **SLEDAI-2K:** Índice de actividad del lupus eritematoso sistémico 2000
- **TAC:** Tacrolimus
- **TFG:** Tasa de filtrado glomerular
- **UPCR:** Relación proteína/creatinina urinaria

## **DEDICATORIAS Y RECONOCIMIENTOS.**

Gracias Dios por permitirme alcanzar uno de mis sueños más anhelados, gracias por ser mi guía en el camino de esta noble profesión y darme la fortaleza para no claudicar en los días difíciles.

Agradezco a mi familia, por ser un pilar importante en mi formación, a mis padres por su cariño, y por no permitirme abandonar mis metas; pero sobre todo a mi esposa Stephania, y a mis hijos Aranza y Rafael, gracias por impulsarme a ser mejor persona, por alentarme a realizarme profesionalmente, a pesar de la distancia y de los días difíciles que tuvimos que pasar, hoy puedo decir que sin ustedes no sería lo que he logrado ser.

Con profundo aprecio y reconocimiento, expreso mi gratitud al servicio de Reumatología del Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Ignacio Morones Prieto, por darme la oportunidad de poder hacer la especialidad en este maravilloso servicio. Gracias al Dr. Carlos Abud, Dr. Enrique Cuevas, Dra. Eva Santillán, Dra. Georgina Aguilera, y a mi director de tesis Dr. David Herrera, gracias por sus enseñanzas, por compartirme sus conocimientos, y que gracias a ello puedo decir que tengo las herramientas necesarias para ejercer la profesión.

Para llegar no hay que correr, tan sólo hay que seguir andando.

## 1. Antecedentes.

La nefritis lúpica (NL) es una forma de glomerulonefritis que constituye una de las manifestaciones más graves y con mayor impacto en la morbilidad y mortalidad del lupus eritematoso sistémico (LES). Se desarrolla de manera habitual dentro de los primeros 5 años tras el inicio de la enfermedad, aunque también puede presentarse como manifestación inicial, con incidencia a lo largo del tiempo del 40% para América latina, llegando al 60% en otras regiones del mundo. El diagnóstico se realiza de acuerdo con los criterios de clasificación EULAR/ACR 2019 y evidencia de afección renal <sup>5,6,7</sup>. La prevalencia es mayor en mujeres, se estima hasta 27-75%, en comparación con el 16-52% en hombres. En Norteamérica se ha informado de un riesgo sustancialmente elevado en población de ascendencia afroamericana, asiática e hispana <sup>8</sup>.

La mortalidad en pacientes con afección renal por LES se encuentra significativamente aumentada cuando se compara con manifestaciones fenotípicas no graves de la enfermedad. Esta disparidad se atribuye a una mayor frecuencia de complicaciones infecciosas, eventos cardiovasculares acelerados, y desarrollo de enfermedad renal crónica por actividad de la enfermedad, especialmente en etapas tempranas <sup>7,9</sup>. A pesar de la terapia inmunosupresora, entre el 10 y el 30% de los pacientes progresará a enfermedad renal crónica terminal en los siguientes 10 años tras el diagnóstico <sup>10</sup>.

La proteinuria, es útil tanto para el diagnóstico inicial de afección renal como para seguimiento de la respuesta terapéutica al tratamiento inmunosupresor a largo plazo. En este escenario las directrices internacionales toman como referencia niveles de proteinuria  $\geq 500$  mg/día para inicio de abordaje y tratamiento en nefritis lúpica. Se ha demostrado que niveles mayores a los referidos son considerados como un factor de riesgo para progresión a enfermedad renal crónica, debido a los efectos inflamatorios y fibróticos en el riñón <sup>11</sup>.

En condiciones fisiológicas la filtración de proteínas a través de la barrera glomerular está limitada a menos de 150 mg en 24 horas, para aquellas con peso molecular de 60 kDa. Los mecanismos de excreción urinaria anormal de proteínas implican cambios como aumento en la permeabilidad de la pared capilar glomerular, esto permite la filtración de proteínas de alto peso molecular, lesionando directamente el epitelio visceral (podocitos) y provocando el desprendimiento de la membrana basal glomerular. Otro mecanismo implicado es la alteración en la reabsorción de proteínas en el túbulo proximal, donde el incremento de la filtración de proteínas de peso molecular bajo-intermedio ocasiona daño al sistema de filtración glomerular y provocara proteinuria con mayor peso molecular.

En nefritis lúpica los complejos inmunitarios circulantes (autoanticuerpos contra antígenos nucleares y celulares), se depositan en el mesangio de la membrana basal glomerular, espacio subendotelial y subepitelial, provocando daño, los complejos depositados en el espacio subendotelial lesionan las células endoteliales y son característicos de las clases histológicas III y IV. En el espacio vascular, los depósitos provocan infiltración de células inmunitarias en el intersticio renal y desencadenan la respuesta inflamatoria. El depósito de complejos inmunes en el espacio subepitelial desencadena la lesión podocitaria mediante la activación del complemento; observado

clásicamente en la clase V (membranosa) <sup>11, 12</sup>. El daño podocitario implica desregulación del citoesqueleto de actina, apoptosis y la alteración en la regeneración del podocito, contribuye a la proteinuria persistente, cicatrización glomerular y progresión a ERC<sup>13</sup>. La incapacidad de regenerar las células epiteliales tubulares lesionadas puede provocar atrofia tubular y pérdida de masa de nefronas<sup>14</sup>.

La determinación de proteínas en orina de 24 horas se mantiene como prueba de referencia para estimar la presencia de actividad de la enfermedad a nivel renal, agregado a esto se debe tomar en cuenta el contexto clínico y marcadores serológicos (anti-dsDNA, C3 y C4), ya que existen otras condiciones que pueden presentarla (ejercicio físico, proteinuria ortostática, errores en recolección) <sup>5,11,15</sup>.

Tunary study, estudio prospectivo realizado en El Salvador y Brasil, investigó la relación proteína-creatinina urinaria (UPCR), como alternativa para la detección de proteinuria y su precisión en comparación con la prueba de referencia, demostrando un alto grado de concordancia con la determinación de proteínas urinarias con valores <0.78 g/dL, sin embargo, esta asociación no se mantuvo a medida que los niveles fueron incrementando <sup>17</sup>. Marcadores como la UPCR matutina o en muestra aleatoria se ha utilizado en centros de referencia como alternativa en la monitorización del compromiso renal, valores <0.5 g/g se asocian a mejores desenlaces <sup>11,16</sup>. En escenarios donde se tiene limitación al acceso de las pruebas mencionadas, una manera indirecta de medir la proteinuria, es el análisis urinario con tira reactiva, suele estar recomendada como prueba de tamizaje, aunque presenta limitaciones con alta variabilidad y pobre correlación cuando se compara con la prueba de referencia <sup>11</sup>.

La biopsia renal (BR) es indispensable para realizar el diagnóstico de nefritis lúpica, además de ofrecer información sobre los patrones de afección histológica, determina el grado de inflamación activa (índice de actividad) y daño tisular irreversible (índice de cronicidad), que ayudan en la decisión para el empleo de fármacos inmunosupresores y estratificar el pronóstico a largo plazo. Hasta la fecha se sigue empleando clasificación de nefritis lúpica de la Sociedad Internacional de Nefrología / Sociedad de Patología Renal (ISN/RPS) de 2003, la cual describe 6 clases <sup>5</sup>.

La evaluación de los desenlaces renales en nefritis lúpica, se determinan por los niveles de proteinuria y tasa de filtrado glomerular. La respuesta completa renal (RRC) se define como reducción de proteinuria <0.5 g/g en relación proteinuria/creatinuria de 24 horas y estabilización de la función renal, definida como una variación no mayor al >20%, dentro de 6 a 12 meses. Respuesta parcial (RP) como reducción de proteinuria de al menos 50%, menos de 3g/g en relación proteinuria/creatinuria de 24 horas y estabilización de la función renal de al menos 20% dentro de 6 a 12 meses. La ausencia de respuesta, como falta del alcance en el objetivo de respuesta parcial a pesar de adherencia adecuada al tratamiento para formas activas dentro de 6 a 12 meses. Finalmente, la enfermedad refractaria como enfermedad activa persistente de al menos una respuesta parcial en al menos 2 tratamientos diferentes y apropiados de 6 meses de duración para nefritis lúpica activa de cualquier clase <sup>16</sup>.

Existen reportes de lesiones histológicas activas en nefritis lúpica y niveles de bajos de proteinuria, definidos como UPCR  $\geq 0.2$ -0.5 g/g dentro de los 2 primeros años, en especial para menores de 30 años, niveles bajos de complemento, niveles altos de anti-DNA doble cadena, alta actividad de la enfermedad, mayor tiempo de evolución de la enfermedad y etnia hispana; que pueden beneficiarse de biopsia renal temprana y de inicio de tratamiento inmunosupresor pronto. Timlin H *et al.* reportaron evidencia de lesiones cicatriciales crónicas y fibrosis en biopsias renales con clases III, IV o V, y niveles de proteinuria por debajo de los umbrales recomendados actualmente, y que el retraso en la identificación e inicio de tratamiento condicionan desenlaces adversos a largo plazo <sup>18, 19, 29</sup>. Un estudio observacional retrospectivo analizó biopsias renales de pacientes con nefritis lúpica y niveles de proteinuria de 0.5 a 1 g/día, los resultados observados muestran que aproximadamente 40% presenta hallazgos compatibles con nefritis lúpica, hasta 50% con clase III, 30% con clase IV y V, y 40% con clases III, IV + V. Además, también observaron que hasta el 70% presentará sedimento urinario activo atribuido a daño glomerular <sup>20</sup>.

Terapia antiproteinúrica. Los glucocorticoides (GC) se considera pilar de tratamiento, con amplia evidencia se respalda el uso de metilprednisolona (MPN) en dosis de 250-1000 mg por 3 días consecutivos, junto con ciclofosfamida (CFM) o análogos del ácido micofenólico como el micofenolato de mofetilo (MMF) que se asocia con respuestas favorables (RRC/RP) en 20 a 80% especialmente durante el primer año. Las dosis bajas de prednisona (PDN) 0.5 mg/kg/día, con disminución gradual a dosis menores de 5 mg/día, han reportado menor tasa de infecciones y muertes, sin diferencias significativas en desenlaces con dosis mayores <sup>21, 22</sup>.

Los estudios EUROLUPUS y ACCESS, demostraron que el empleo de CFM a dosis bajas con 500mg aplicados cada dos semanas para una dosis acumulada de 3 gramos, presentó mejores desenlaces al compararse con dosis más altas (esquema NIH), con 70% de remisión completa, 20% de recaídas en el primer año; así como menor toxicidad, progresión a enfermedad renal crónica y mortalidad, en especial para la población hispana, en clases proliferativas <sup>5, 23</sup>.

Los derivados del ácido micofenólico, se compararon con el uso de CFM, para terapia de inducción en NL (III/IV + V) con similar eficacia en cuanto a tasa de respuestas renales, manteniendo estabilización de la relación proteinuria/creatinuria (RAC), y niveles de creatinina sérica, con un mejor perfil de efectos adversos serios, además de mostrar disminución de anti-DNA doble cadena, especialmente en etapas tempranas, por lo que se ha considerado como terapia de inducción a la remisión. A pesar de ello se informa 27% de recaídas <sup>25, 32</sup>.

Inhibidores de calcineurina (tacrolimus [TAC]), una revisión sistemática con metaanálisis, compararon esquemas de combinación con TAC y GC contra CFM y GC; encontró mayores eventos de RRC/RP a favor de TAC, además de negativización de anti-DNA doble cadena y menores puntajes de SLEDAI. Posteriormente se realizó análisis y se comparó el esquema con TAC previo añadiendo análogos del ácido micofenólico, mostrando efecto aditivo en cuanto a desenlaces basados en proteinuria de 24 horas, niveles de anti-DNA doble cadena, y estabilización de los niveles de

albúmina sérica. Una limitación para el uso es la dependencia de concentraciones séricas necesarias para lograr este efecto, por lo que se debe tenerse una medición continua de sus niveles, y por eso, no se recomienda como terapia aislada <sup>27</sup>. Directrices del colegio americano de reumatología (ACR) recomiendan para clases histológicas III/IV + V, en el esquema triple a inhibidores de calcineurina y análogos del ácido micofenólico, tanto para esquemas de inducción a la remisión y mantenimiento, debido a que han demostrado mejoras en tasas de respuestas <sup>24</sup>.

Estudio LUNAR, evaluó la eficacia del uso de rituximab en clases II y IV tratados con MMF y GC, se utilizó dosis de 1gr en los días 1, 15, 168 y 182, a 52 semanas con RRC/RP del 60%, sin diferencias significativas, además, rituximab demostró reducción de niveles para anticuerpos anti-dsDNA y niveles de complemento <sup>26</sup>. Recientemente una revisión sistemática demostró tasas de remisión hasta de 70%, incluso cuando se utilizaron dosis de 500mg por 4 dosis, por lo que puede ser considerado como terapia inductora ante inicio o recaída de la enfermedad <sup>27</sup>.

Inhibidores de SGLT2 (iSGLT2). En investigaciones recientes destacan su potencial para modular respuestas inmunitarias, en particular aquellas mediadas por células T. En NL, se ha demostrado en estudios pequeños exploratorios, que estos fármacos ayudan a reducir de manera significativa la proporción de proteinuria, manteniendo estable la tasa de filtrado glomerular, y en modelos murinos incluso han demostrado evidencia para la disminución del anti-DNA de doble cadena <sup>33</sup>. Estos fármacos disminuyen los niveles de proteinuria al disminuir la presión intraglomerular. El estudio EMPA-REG OUTCOME demostró reducción de albuminuria en diabetes tipo 2 y TFG >30ml/min/1.73m<sup>2</sup> con empagliflozina. El uso de canagliflozina (CREDENCE) disminuyó >30% RAC >300g/g con seguimiento a 26 semanas. Con el uso de dapagliflozina (DAPA-CKD) se demostró disminución de albuminuria en pacientes no diabéticos de 15%. Por lo anterior se consideran coadyuvantes farmacológicos a terapia inmunosupresora para lograr tasas de respuestas basadas en proteinuria en nefritis lúpica <sup>31</sup>.

Respecto al uso antiproteinúricos tradicionales, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de aldosterona (ARA), se recomiendan en la última actualización de las guías del ACR para el manejo de la NL, cuando se inician con niveles >0.5g/día de proteinuria, reducen el riesgo de progresión a terapia de reemplazo renal y muerte (35% y 7.6%, respectivamente), sin diferencias significativas en predilección por cualquiera de los mencionados <sup>24</sup>. E. Kapsia *et al.* En un estudio de cohorte con seguimiento de 100 meses, incluyeron 100 pacientes similares a los criterios de esta investigación, encontraron una respuesta en general que incluyó RRC y RP del 59% a 3 meses, y este número aumento a 69% a 6 meses <sup>34</sup>. Con evidencia demostrada, se reportan tasas de recaídas en el seguimiento a largo plazo en general del 20-30%, a pesar del empleo óptimo de la terapia inmunosupresora y antiproteinúrica, evidenciando como factores de riesgo edad de inicio de la enfermedad joven, niveles de creatinina por arriba de 0.8mg/dl, mayor nivel de proteinuria inicial, niveles séricos bajos de C3, mayor actividad de la enfermedad (SLEDAI/SLEDAI-2K) y títulos elevados de anticuerpos contra ADN de doble cadena

## **2. Justificación.**

Nefritis lúpica, se mantiene como una de las expresiones fenotípicas de mayor severidad en LES, con un comportamiento marcadamente heterogéneo y complejo; abarca desde formas con proteinuria silente (niveles de proteínas urinarias en 24 horas  $<0.5\text{g/día}$ , con cambios histológicos al momento del análisis de biopsias renales), hasta formas graves que ponen en peligro la vida como glomérulo nefritis rápidamente progresiva. Por lo que es imperativo monitorizar de manera continua durante el transcurso de la enfermedad el compromiso renal, para evitar la progresión a desenlaces adversos y aumento de la mortalidad.

En este escenario clínico, la cuantificación de la proteinuria continúa siendo marcador tanto de evaluación inicial y como medida de respuesta terapéutica. Como se menciona en los diferentes reportes bibliográficos, las tasas de respuesta renal completa o parcial, varían con los diferentes regímenes de terapias inmunosupresoras, que cuando se utilizan de en forma combinada parece mejorar los desenlaces y disminuir la proporción de enfermedad renal crónica terminal.

Ante la complejidad para el análisis de las diferentes cohortes, se carece de evidencia sólida en nuestro medio para la evaluación de terapias antiproteínúricas no inmunosupresoras y sus desenlaces, así como el impacto en la adherencia terapéutica en nuestra población.

Por lo que se considera que esta investigación pueda sentar las bases para toma de decisiones y uso de esquemas alternativos en caso de falta de disponibilidad de alguna de ellas, y demostrar el comportamiento en nuestra población.

Para el desarrollo de la investigación, se cuenta con el personal capacitado para el análisis de las características clínicas y epidemiológicas que serán objetivo de los puntos de evaluación primaria y secundaria.

### **3. Pregunta de investigación.**

¿En pacientes con nefritis lúpica y proteinuria, la adherencia alta a terapia con inhibidores de SGLT2 en comparación con la adherencia baja o media, mejora los desenlaces renales a 12 meses?

### **4. Hipótesis.**

Existe mayor proporción de respuesta parcial o no respuesta en pacientes con baja adherencia en el tratamiento antiproteinúrico para nefritis lúpica.

### **5. Objetivos.**

#### **Objetivo general.**

Evaluar los desenlaces renales al comparar adherencia alta a fármacos antiproteinúricos no inmunosupresores contra la adherencia baja o media de estos, en pacientes con nefritis lúpica atendidos en el servicio de reumatología del HRAE IMP.

#### **Objetivos específicos.**

- Evaluar los niveles de proteinuria en 24 horas y tasa de filtrado glomerular en pacientes con adherencia alta a los 12 meses.
- Evaluar los niveles de proteinuria y tasa de filtrado glomerular con adherencia media y/o baja a 12 meses.
- Comparar la tasa de respuesta renal por proteinuria y creatinina sérica a los 12 meses en pacientes con adherencia alta en comparación a pacientes con adherencia baja y/o media.

#### **Objetivos secundarios.**

- Reportar frecuencia de uso de cada fármaco antiproteinúrico.
- Reportar frecuencia del uso de inmunosupresores incluidos en el tratamiento de nefritis lúpica
- Evaluar el nivel de proteinuria y tasa de filtrado glomerular con adherencia baja/media a 6, 18, 24 y >24 meses.
- Evaluar eventos adversos
- Demostrar las características clínicas y demográficas de pacientes con nefritis lúpica que logran alcanzar respuesta renal completa.

## 6. Sujetos y métodos.

**Diseño del estudio.** Estudio observacional, retrospectivo, longitudinal. Realizado en el servicio de Reumatología del Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Ignacio Morones Prieto. El universo de estudio fueron pacientes atendidos por consulta externa y hospitalización. Con evaluación de expedientes clínicos en atención de enero 2024 a enero 2026.

**Criterios de Inclusión.** Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico de acuerdo con criterios de clasificación por *European League Against Rheumatism* (EULAR) y *American College of Rheumatology* (ACR) del 2019 (EULAR/ACR-2019), diagnóstico de nefritis lúpica mediante biopsia renal con clasificación de la Sociedad Internacional de Nefrología / Sociedad de Patología Renal (ISN/RPS) de 2003 para la nefritis lúpica, determinación de proteínas en orina de 24 horas, determinación de relación creatinuria/proteinuria, y exposición a tratamiento convencional inmunosupresor por al menos 12 meses. Pacientes que aceptaron la participación mediante consentimiento informado de aplicación del cuestionario de adherencia terapéutica.

**Criterios de exclusión.** Pacientes con síndromes de sobreposición de otra enfermedad autoinmune.

**Criterios de eliminación.** Pacientes que solicitaron retirarse del estudio.

### Variables en el estudio.

Cuadro 1. Cuadro de variables.

| Dependiente     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                         |           |                  |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------|
| Variable        | Definición operacional                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Valores posibles                                                                                                        | Unidades  | Tipo de variable |
| Respuesta renal | Respuesta completa: reducción de proteinuria <0.5 g/g en relación proteinuria/creatinuria de 24 horas, y estabilización de la función renal >20%, dentro de 6 a 12 meses.<br>Respuesta parcial: reducción de proteinuria de al menos 50%, menos de 3g/g en relación proteinuria/creatinuria de 24 horas y | <ul style="list-style-type: none"><li>• Respuesta completa</li><li>• Respuesta parcial</li><li>• No respuesta</li></ul> | No aplica | Ordinal.         |

|                                           | estabilización de la función renal de al menos 20% dentro de 6 a 12 meses.<br>No respuesta: falta del alcance en el objetivo de respuesta parcial a pesar de adherencia adecuada al tratamiento para formas activas dentro de 6 a 12 meses.                                                                                                                                           |                                                                                                                                             |           |                  |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------|
| <b>Independiente</b>                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                             |           |                  |
| Adherencia a tratamiento antiproteínúrico | Adherencia alta: puntuación de 8 puntos en cuestionario de escala de adherencia a la medicación de Morisky de 8 ítems.<br>Adherencia media: puntuación de 6 a 7 puntos en cuestionario de escala de adherencia a la medicación de Morisky de 8 ítems.<br>Adherencia baja: puntuación menor de 6 puntos en cuestionario de escala de adherencia a la medicación de Morisky de 8 ítems. | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adherencia alta</li> <li>• Adherencia media</li> <li>• Adherencia baja</li> </ul>                  | No aplica | Ordinal          |
| <b>Variables de Control (confusoras)</b>  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                             |           |                  |
| Variable                                  | Definición operacional                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Valores posibles                                                                                                                            | Unidades  | Tipo de variable |
| Clasificación histológica                 | Clasificación histopatología de acuerdo con ISN/RPS 2003 para nefritis lúpica                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clase I</li> <li>• Clase II</li> <li>• Clase III</li> <li>• Clase IV</li> <li>• Clase V</li> </ul> | Números   | Ordinal.         |

|                                                |                                                                                                                                   |                                                            |           |              |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------|--------------|
|                                                |                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Clase VI</li> </ul> |           |              |
| Duración de la enfermedad.                     | Tiempo en meses desde el diagnóstico inicial de lupus eritematoso sistémico, hasta el momento del diagnóstico de nefritis lúpica. | Meses                                                      | Números   | Cuantitativa |
| Duración de la enfermedad para nefritis lúpica | Tiempo en meses desde el diagnóstico de proteinuria y biopsia renal hasta el momento actual.                                      | Meses                                                      | Números   | Cuantitativa |
| Sexo                                           | características biológicas, anatómicas, fisiológicas y cromosómicas de la especie humana                                          | Femenino y masculino                                       | No aplica | Cualitativa  |
| Edad                                           | Periodo de tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta el momento actual.                                                     | Años                                                       | Números   | Cuantitativa |

## **7. Análisis estadístico.**

Se evaluó la distribución de la población utilizando la prueba de QQplot, y prueba de Shapiro-Wilks. Las variables continuas se expresaron con medias o medianas con desviación estándar (DS), o rango intercuartílico (RIC) o dependiendo de la distribución. Las variables categóricas se expresaron en proporción. Comparamos los grupos de adherencia alta con adherencia media o baja adherencia, siendo grupos independientes con análisis de varianza, utilizaremos la prueba ANOVA (dado que serán tres grupos de adherencia). Para las variables categóricas se utilizó prueba chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. Evaluamos la asociación entre respuesta renal y adherencia utilizando la regresión logística multinomial debido a que son tres posibilidades de respuesta (adherencia baja, adherencia media y adherencia alta).

Se crearon dos grupos. El grupo 1, con adherencia alta, que correspondió a pacientes con adherencia alta para  $\geq 2$  fármacos antiproteinúricos. Grupo 2, con adherencia baja, para aquellos pacientes con adherencia media o baja para al menos 1 de todos los fármacos antiproteinúricos indicados.

## **8. Aspectos éticos.**

El presente estudio no contraviene los aspectos éticos considerados en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de los Estados Unidos Mexicanos en el Título Segundo en sus capítulos 13, 14, 16, 17, 20, 21, 36, 39, 40 y 51 ni las contempladas en la Declaración de Helsinki y sus modificaciones en 75th WMA (*World Medical Association*) en Finlandia Helsinki. 2024.<sup>1,2</sup>

## 9. Resultados.

Se analizaron 31 pacientes con nefritis lúpica que cumplieron con los criterios de inclusión. A todos se les indicó al menos un tratamiento antiproteinúrico, sin embargo, solo 8 tuvieron una alta adherencia al tratamiento antiproteinúrico, mientras que 23 presentaron una adherencia baja.

La edad para el grupo de adherencia alta fue discretamente menor que para el grupo de adherencia baja (mediana 23 años [RIC 19–28] vs 32 años [RIC 25–43];  $p = 0.042$ ). Así mismo en la distribución por sexo hubo predominio del sexo femenino, en mayor proporción para el grupo de adherencia baja (96% vs 75%;  $p = 0.02$ ). Respecto a la evolución de la enfermedad, los pacientes del grupo con adherencia baja mostraron mayor tiempo de evolución tanto del LES (72 meses [RIC 60–96] vs 36 meses [RIC 28–37];  $p = 0.003$ ) como de NL (59 meses [RIC 24–84] vs 26 meses [RIC 18–33];  $p = 0.056$ ), aunque esta última sin alcanzar significancia estadística. Para los parámetros basales, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en términos de creatinina sérica, RAC, proteinuria de 24 horas, hemoglobina, linfocitos y plaquetas ( $p > 0.05$  en todos los casos).

En relación con los hallazgos histopatológicos, la distribución de las clases de NL fue similar entre ambos grupos ( $p = 0.6$ ), predominando las formas proliferativas combinadas (clases III+V y IV+V). Tampoco se observaron diferencias significativas en los índices de actividad ni de cronicidad.

Durante el seguimiento, a 3 y 6 meses, existe una marcada reducción de los niveles de proteinuria de 24 horas en ambos grupos, con una discreta elevación a 6 meses en grupo de adherencia alta, misma tendencia observada en los niveles de RAC, no hubo variaciones importantes en el comportamiento de los niveles de creatinina sérica; a pesar de ello, no se observaron diferencias con significancia estadística en estos parámetros ( $p > 0.05$ ). Las tasas de remisión completa (RC) y parcial (RP) a los 6 meses fueron del 25% (2/8) y 17% (4/23) para los grupos con adherencia alta y adherencia baja respectivamente, y 8.7% (2/23) alcanzó RP, sin diferencias significativas ( $p > 0.05$ ) (tabla 1).

Cuadro 2. Características basales de los 31 pacientes analizados.

|                                      | Adherencia alta. N=8 <sup>1</sup> . | Adherencia baja. N=23 <sup>1</sup> . | Valor - p. |
|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|------------|
| Edad (años), media (IQR).            | 23 (19, 28)                         | 32 (25, 43)                          | 0.042      |
| Sexo                                 |                                     |                                      | 0.02       |
| Mujeres.                             | 6 (75%)                             | 22 (96%)                             |            |
| Hombres.                             | 2 (25%)                             | 1 (4.3%)                             |            |
| Evolución LES (meses), media (IQR).  | 36 (28, 37)                         | 72 (60,96)                           | 0.003      |
| Evolución NL (meses), mediana (IQR). | 26 (18, 33)                         | 59 (24, 84)                          | 0.056      |

|                                                    |                     |                      |      |
|----------------------------------------------------|---------------------|----------------------|------|
| Evolución NL 12 meses.                             |                     |                      | >0.9 |
| Si                                                 | 8 (100%)            | 21 (91%)             |      |
| No                                                 | 0 (0%)              | 2 (2.8%)             |      |
| Creatinina basal (mg/dL), mediana (IQR).           | 0.79 (0.70, 1.90)   | 0.92 (0.79, 1.50)    | 0.6  |
| RAC basal (g/g), mediana (IQR).                    | 2.04 (2.04, 2.04)   | 1.43 (1.06, 3.43)    | >0.9 |
| Proteinuria 24 horas (g/24h) basal, mediana (IQR). | 4.52 (2.49, 5.35)   | 3.00 (1.76, 5.12)    | 0.5  |
| Hemoglobina (g/dL), mediana (IQR).                 | 11.40 (9.05, 13.90) | 12.00 (10.30, 13.50) | 0.8  |
| Linfocitos (cel/mm3), mediana (IQR).               | 1.40 (0.84, 1.63)   | 1.12 (0.83, 1.76)    | 0.7  |
| Plaquetas (cel/mm3), mediana (IQR).                | 249 (162, 352)      | 243 (207, 366)       | 0.5  |
| Biopsia renal (ISN/RPS 2003)                       |                     |                      | 0.6  |
| Clase III.                                         | 2 (25%)             | 3 (13%)              |      |
| Clase IV.                                          | 0 (0%)              | 3 (13%)              |      |
| Clase V.                                           | 1 (13%)             | 3 (13%)              |      |
| Clase III+V.                                       | 1 (13%)             | 6 (26%)              |      |
| Clase IV+V.                                        | 3 (38%)             | 7 (30%)              |      |
| Índice de actividad, mediana (IQR).                | 10.0 (5.0, 12.0)    | 6.0 (4.0, 8.0)       | 0.4  |
| Índice de cronicidad, mediana (IQR).               | 6.0 (2.00, 8.00)    | 4 (2.00, 5.00)       | 0.3  |
| Creatinina (mg/dL) 3 meses                         | 0.75 (0.60, 2.05)   | 0.90 (0.60, 1.50)    | 0.8  |
| RAC (g/g) 3 meses                                  | 0.7 (0.1, 50.7)     | 0.7 (0.3, 1.9)       | 0.7  |
| Proteinuria (g/24 horas) 3 meses                   | 1.30 (1.12, 2.31)   | 1.92 (1.05, 5.00)    | 0.3  |
| Creatinina (mg/dL) 6 meses                         | 0.90 (0.60, 1.25)   | 0.80 (0.60, 1.02)    | 0.7  |
| RAC (g/g) 6 meses                                  | 0.41 (0.15, 0.85)   | 0.54 (0.31, 1.58)    | 0.4  |
| Proteinuria (g/24 horas) 6 meses                   | 1.61 (0.46, 2.52)   | 1.50 (0.78, 2.55)    | 0.8  |
| RC 6 meses                                         |                     |                      | 0.6  |
| Si                                                 | 2 (25%)             | 4 (17%)              |      |
| No                                                 | 6 (75%)             | 19 (83%)             |      |
| RP 6 meses                                         |                     |                      | 0.9  |
| Si                                                 | 0 (0%)              | 2 (8.7%)             |      |
| No                                                 | 8 (100%)            | 21 (91%)             |      |

Abreviaciones.<sup>1</sup> Mediana (Q1, Q3); n (%). <sup>2</sup> prueba de suma de rangos de Wilcoxon; prueba exacta de Fisher; prueba exacta de suma de rangos de Wilcoxon IQR: rango inter cuartil; LES: lupus eritematoso sistémico; NL: nefritis lúpica; RAC: relación albuminuria / creatinuria; ISN/RPS 2003: clasificación de la Sociedad Internacional de

Nefrología / Sociedad de Patología Renal 2003. RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

Adherencia a tratamiento antiproteinúrico. De acuerdo con el objetivo principal, se observa que la adherencia global al tratamiento fue baja en 77%, 16% con adherencia a tratamiento alta y 2.65% con adherencia a tratamiento media.

El análisis de grupos farmacológicos presento variabilidad. Respecto a inhibidores del sistema renina-angiotensina, los ARA presentaron mayor porcentaje de adherencia alta en comparación a los IECAS (78% vs 62%). En cuanto a las estatinas se observó adherencia alta en 71% y 26% con adherencia media.

Respecto a los inmunosupresores, se identificaron diferencias relevantes entre fármacos. CFM presentó una alta adherencia en el 73% de los pacientes, mientras que el MMF mostró predominantemente adherencia media (61%), con menor proporción de adherencia alta (26%) y un 13% de baja adherencia.

Por su parte, tacrolimus evidenció un patrón menos favorable, con solo 19% de adherencia alta y una proporción considerable de adherencia media (48%) y baja (33%). En el caso de los iSGLT2, se observó adherencia media en 53%, seguida de adherencia alta en 27% y baja en 20%. Finalmente, en el caso de GC (pdn o su equivalente) la adherencia fue alta en un 77% y solo 7 pacientes (23%) presentaron adherencia media (tabla 2). La figura 7 representa la adherencia por cada paciente a cada fármaco utilizado.

Cuadro 3. Adherencia global, y por grupo farmacológico.

| Características        | N = 31 <sup>1</sup> . |
|------------------------|-----------------------|
| Adherencia global      |                       |
| Alta                   | 5 (16%)               |
| Media                  | 2 (2.65%)             |
| Baja                   | 24 (77%)              |
| Adherencia a IECAS.    |                       |
| Alta                   | 8 (62%)               |
| Media                  | 5 (38%)               |
| Desconocida            | 18                    |
| Adherencia a ARA       |                       |
| Alta                   | 14 (78%)              |
| Media                  | 3 (17%)               |
| Baja                   | 1 (5.6%)              |
| Desconocida            | 13                    |
| Adherencia a estatinas |                       |
| Alta                   | 22 (71%)              |
| Media                  | 8 (26%)               |
| Baja                   | 1 (3.2%)              |
| Adherencia a CFM       |                       |
| Alta                   | 16 (73%)              |
| Baja                   | 6 (27%)               |

|                      |          |
|----------------------|----------|
| Desconocida          | 9        |
| Adherencia a MMF     |          |
| Alta                 | 8 (26%)  |
| Media                | 19 (61%) |
| Baja                 | 4 (13%)  |
| Adherencia a TAC     |          |
| Alta                 | 5 (19%)  |
| Media                | 13 (48%) |
| Baja                 | 9 (33%)  |
| Desconocida          | 4        |
| Adherencia a i-sglt2 |          |
| Alta                 | 8 (27%)  |
| Media                | 16 (53%) |
| Baja                 | 6 (20%)  |
| Desconocida          | 1        |
| Adherencia a pdn     |          |
| Alta                 | 24 (77%) |
| Media                | 7 (23%)  |

Abreviaturas. <sup>1</sup> N (%); IECAS: inhibidores de enzima convertidora de angiotensina; ARA: antagonistas del receptor de angiotensina-II; CFM: ciclofosfamida; MMF: micofenolato de mofetilo; TAC: tacrolimus; Isglt2: inhibidores del cotransportador sodio/glucosa 2; pdn: prednisona.

Respuesta renal de acuerdo con adherencia terapéutica a tratamiento antiproteinúrico. RC ocurrió en 2 pacientes (25%) para el grupo de adherencia alta y 4 (17%) para el grupo de adherencia baja; en el caso de RP ocurrió en 2 pacientes (8.7%) del grupo adherencia baja a 6 meses. A los 12 meses solo 2 pacientes (25%) del grupo adherencia alta y 3 (13%) del grupo adherencia baja mostraron RC, en cuanto a RP solo ocurrió en 1 (13%) y 2 (8.7%) respectivamente. A los 18 meses no se presentaron variaciones importantes, solo 2 pacientes (25%) del grupo adherencia alta y 1 (43%) del grupo adherencia baja alcanzo RC.

Respecto a los pacientes que no presentaron respuesta al tratamiento, a 6 meses solo se presentó en 1 paciente (4.3%) del grupo de adherencia baja. A 12 y 18 meses no se presentaron eventos. A 18 meses se presentó 1 recaída en el grupo de adherencia alta y 1 en el grupo adherencia baja (tabla 3).

Las figuras 1, 2 y 3, demuestran la relación entre la adherencia al tratamiento antiproteinúrico y la respuesta clínica a 6,12 y 18 meses.

A 6 meses (figura 2), se observó una mayor proporción de pacientes del grupo con baja adherencia no alcanzó respuesta renal. Para el grupo de pacientes con adherencia alta, solo una proporción pequeña alcanza respuesta renal, llama la atención una proporción considerable mayor que no logra alcanzar desenlaces favorables en este periodo de tiempo. A 12 meses (figura 3) se conserva este mismo

patrón de distribución, los pacientes con adherencia baja tuvieron menor probabilidad de alcanzar respuesta renal, sin embargo, se aprecia una pequeña proporción de este grupo que alcanza desenlaces favorables. A 18 meses (figura 4), no hubo variaciones en el comportamiento, reforzando hallazgos previos para pacientes con baja adherencia que no alcanzaron respuesta renal.

Figura 1. Flujo de adherencia a tratamiento antiproteinúrico y respuesta clínica a 6 meses.

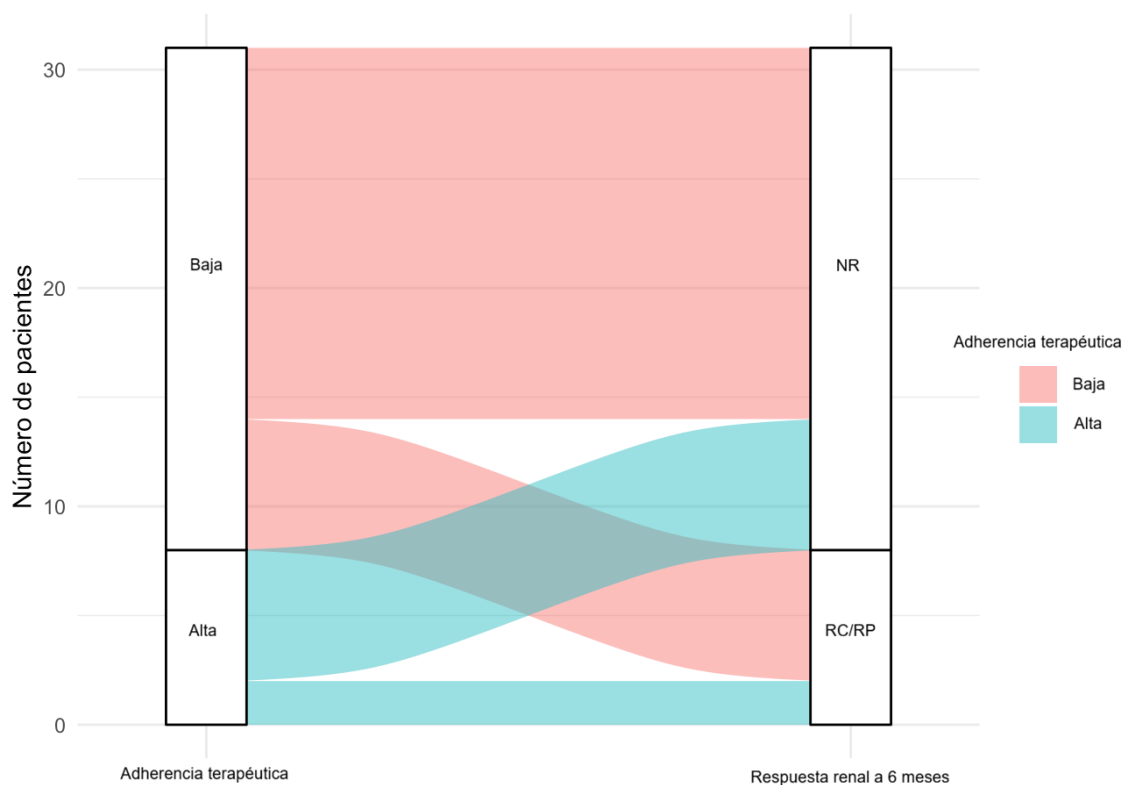


Figura 2. Flujo de adherencia a tratamiento antiproteinúrico y respuesta clínica a 12 meses.

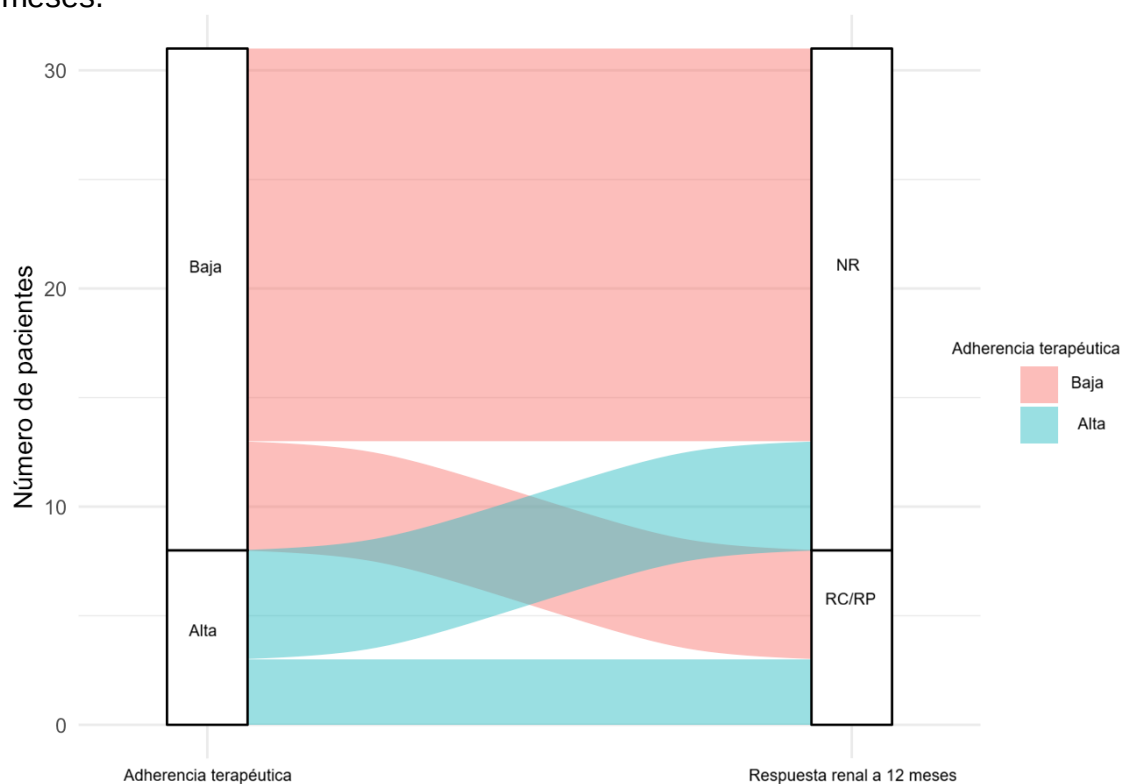
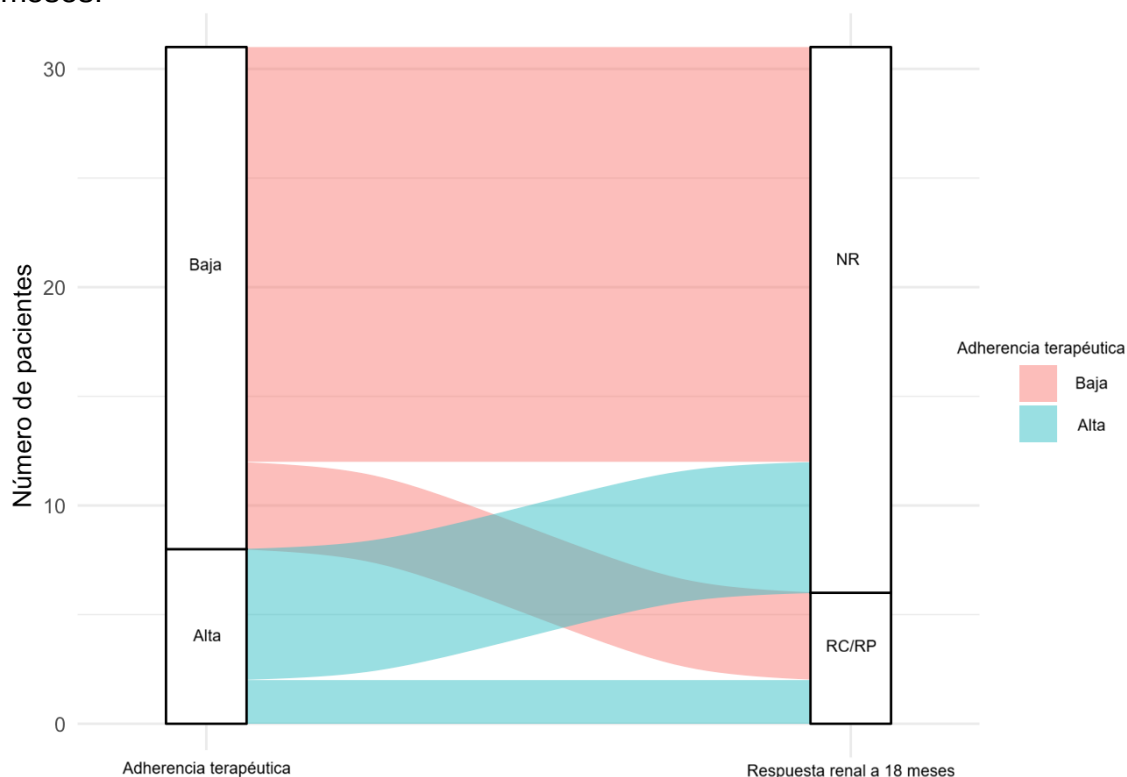


Figura 3. Flujo de adherencia a tratamiento antiproteinúrico y respuesta clínica a 18 meses.



Las figuras 4, 5, y 6, demuestran los resultados al evaluar la proporción de pacientes que alcanzo respuesta renal en relación con la exposición al número de fármacos antiproteinúricos. A 6 meses (figura 5) se observa 50% de respuesta (RC/RP) con 1 solo fármaco, (15% y 25% para 2 y 3 fármacos respectivamente). A 12 meses (figura 6) el alcance de respuesta renal aumenta a aproximadamente 40% para aquellos con exposición a 3 fármacos. A 18 meses (figura 7) el porcentaje de alcance de respuesta renal para la exposición a 3 fármacos disminuye al 25%, a pesar de ello se mantiene como el grupo que más desenlaces positivos registra. El grupo de exposición a 1 fármaco se mantuvo sin registrar eventos en el seguimiento a 12 y 18 meses.

Figura 4. Respuesta clínica de acuerdo con numero de fármacos antiproteinúricos a 6 meses.

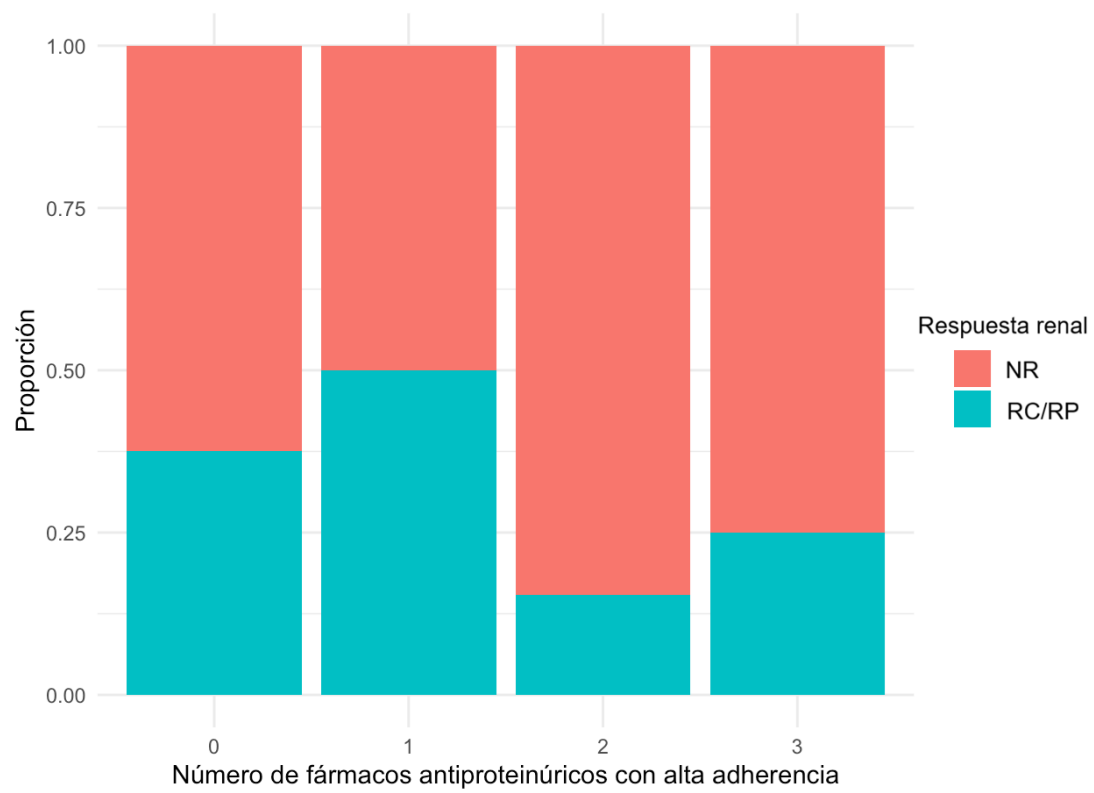


Figura 5. Respuesta clínica de acuerdo con numero de fármacos antiproteinúricos a 12 meses.

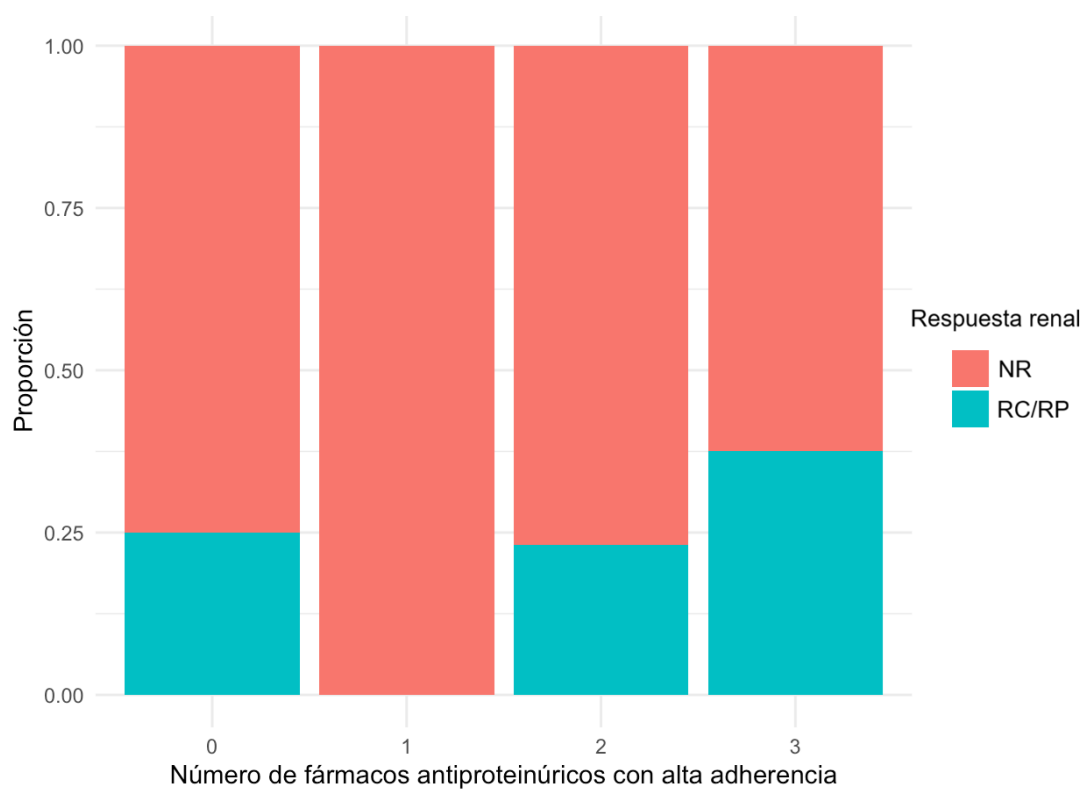
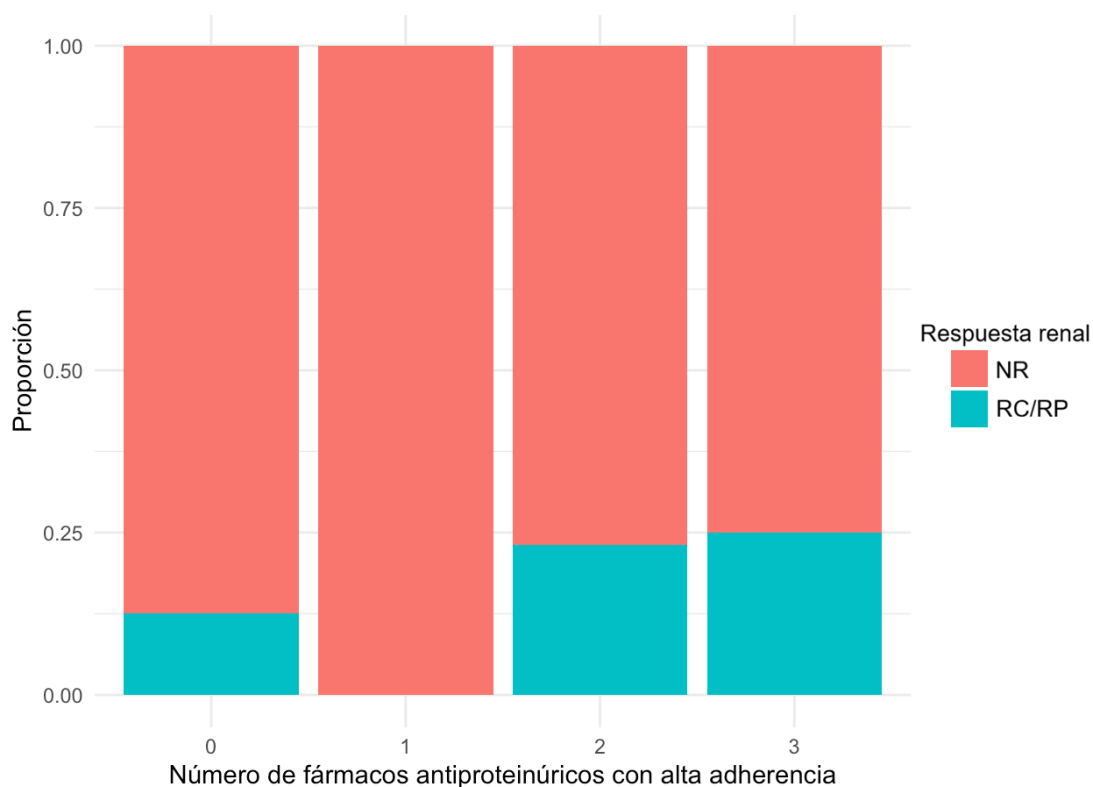


Figura 6. Respuesta clínica de acuerdo con numero de fármacos antiproteinúricos a 18 meses.



Respuesta clínica asociada a fármacos antiproteinúricos. Tras el análisis de regresión logística que evaluó la asociación entre los diferentes esquemas terapéuticos y los desenlaces de interés, no se encontraron asociaciones significativas a 6, 12, y 18 meses (tablas 4, 5 y 6).

Cuadro 4. Adherencia antiproteinúrica comparado con respuesta clínica.

| Característica     | Antiproteinúricos<br>N = 8 <sup>1</sup> | No antiproteinúricos<br>N = 23 <sup>1</sup> | valor – p <sup>2</sup> |
|--------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------|
| RC a 6 meses       |                                         |                                             | 0.6                    |
| Si                 | 2 (25%)                                 | 4 (17%)                                     |                        |
| No                 | 6 (75%)                                 | 19 (83%)                                    |                        |
| RP a 6 meses       |                                         |                                             | >0.9                   |
| Si                 | 0 (0%)                                  | 2 (8.7%)                                    |                        |
| No                 | 8 (100%)                                | 21 (91%)                                    |                        |
| NR a 6 meses       |                                         |                                             | >0.9                   |
| Si                 | 0 (0%)                                  | 1 (4.3%)                                    |                        |
| No                 | 8 (100%)                                | 22 (96%)                                    |                        |
| RC a 12 meses      |                                         |                                             | 0.6                    |
| Si                 | 2 (25%)                                 | 3 (13%)                                     |                        |
| No                 | 6 (75%)                                 | 20 (87%)                                    |                        |
| RP a 12 meses      |                                         |                                             | >0.9                   |
| Si                 | 1 (13%)                                 | 2 (8.7%)                                    |                        |
| No                 | 7 (88%)                                 | 21 (91%)                                    |                        |
| NR a 12 meses      |                                         |                                             |                        |
| No                 | 8 (100%)                                | 23 (100%)                                   |                        |
| Recaída a 12 meses |                                         |                                             |                        |
| No                 | 8 (100%)                                | 23 (100%)                                   |                        |
| RC a 18 meses      |                                         |                                             | 0.2                    |
| Si                 | 2 (25%)                                 | 1 (4.3%)                                    |                        |
| No                 | 6 (75%)                                 | 22 (96%)                                    |                        |
| RP a 18 meses      |                                         |                                             | 0.8                    |
| Si                 | 0 (0%)                                  | 3 (13%)                                     |                        |
| No                 | 8 (100%)                                | 20 (87%)                                    |                        |
| NR a 18 meses      |                                         |                                             |                        |
| No                 | 8 (100%)                                | 23 (100%)                                   |                        |
| Recaída a 18 meses |                                         |                                             | 0.5                    |
| Si                 | 1 (13%)                                 | 1 (4.3%)                                    |                        |
| No                 | 7 (88%)                                 | 22 (96%)                                    |                        |

Abreviaturas. RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; NR: no respuesta. <sup>1</sup> N (%). <sup>2</sup> prueba exacta de Fisher; NA.

Cuadro 5. Respuesta a 6 meses. Análisis de regresión logística.

| Variable         | OR  | OR IC 95%    | p - valor. |
|------------------|-----|--------------|------------|
| Tratamiento      |     |              |            |
| antiproteinúrico | 1.5 | (0.01 - 3.2) | 0.9        |
| MMF              | 0.2 | (0.01 - 1)   | 0.9        |
| TAC              | 4.8 | (0.01 - 10)  | 0.9        |
| CFM              | 1.7 | (0.01-10)    | 0.9        |
| MPN pulsos       | 1.5 | (0.06-247)   | 0.9        |

Abreviaturas. IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio. MMF: micofenolato de mofetilo; TAC: tacrolimus; CFM: ciclofosfamida; MPN: metilprednisolona.

Cuadro 6. Respuesta a 12 meses. Análisis de regresión logística.

| Variable         | OR   | OR IC 95%     | p - valor. |
|------------------|------|---------------|------------|
| Tratamiento      |      |               |            |
| antiproteinúrico | 0.61 | (0.01 – 44.3) | 0.8        |
| MMF              | 0.0  |               | 0.9        |
| TAC              | 0.65 | (0.00 - NA)   | 0.9        |
| CFM              | 0.65 | (0.02 – 25.8) | 0.8        |
| MPN pulsos       | 3.95 | (0.25 - 216)  | 0.4        |

Abreviaturas. IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio. MMF: micofenolato de mofetilo; TAC: tacrolimus; CFM: ciclofosfamida; MPN: metilprednisolona.

Cuadro 7. Respuesta a 18 meses. Análisis de regresión logística.

| Variable         | OR   | OR IC 95%     | p - valor. |
|------------------|------|---------------|------------|
| Tratamiento      |      |               |            |
| antiproteinúrico | 2.28 | (0.04 – 18.2) | 0.7        |
| MMF              | 0.78 | (0.00 – NA)   | 0.9        |
| TAC              | 0.00 |               | 0.9        |
| CFM              | 0.18 | (0.00 – 4.73) | 0.3        |
| MPN pulsos       | 0.09 | (0.00 – 1.76) | 0.13       |

Abreviaturas. IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio. MMF: micofenolato de mofetilo; TAC: tacrolimus; CFM: ciclofosfamida; MPN: metilprednisolona.

Efectos adversos. Se reportaron efectos adversos asociados al uso de derivados del ácido micofenólico y esteroides, siendo molestias gastrointestinales las más comunes, a pesar de ello no fue necesaria de su interrupción durante el periodo de estudio.

## 10. Discusión.

En el presente estudio se encontró un 77% de adherencia baja al tratamiento antiproteinúrico, hallazgo relevante. Los inhibidores de sglt2, análogos de ácido micofenólico y tacrolimus fueron los fármacos con las proporciones más bajas de adherencia. A diferencia de lo anterior el uso de IECAS, ARA-II, atorvastatina y prednisona mostraron mayores proporciones de adherencia alta. También queda demostrado, que solo 25% del grupo con adherencia alta alcanzó RC a 6 meses, misma que se mantuvo a 18 meses, destaca un 17% de aquellos con adherencia baja que alcanzaron el objetivo. La respuesta parcial solo se observó en 8.7% de los pacientes del grupo de adherencia baja.

Al inicio del estudio ambos grupos iniciaron con niveles equiparables de proteinuria, que disminuyó dentro de los primeros 3 meses en mayor proporción para el grupo de adherencia alta (1.3g/24h vs 1.92g/24h, respectivamente). A 6, 12 y 18 meses la proteinuria continuó disminuyendo de manera equiparable en el grupo de adherencia alta, que indica una mejoría progresiva durante este periodo de tiempo. El comportamiento de la tasa de filtrado glomerular y niveles de RAC se mostraron equitativos entre ambos grupos en el mismo periodo de tiempo, sin presentar variaciones significativas, lo que sugiere una estabilidad de la función renal y un control adecuado desde las etapas tempranas de la enfermedad.

Las figuras 2, 3 y 5, demuestran la relación de los dos grupos de adherencia terapéutica con el alcance de respuesta a 6, 12 y 18 meses. El grupo con adherencia baja en su mayoría demostró la mayor proporción de falta de respuesta en el seguimiento. Para el grupo de adherencia alta, hubo mayor probabilidad de alcanzar respuesta renal durante el seguimiento. Se aprecia una sobreposición de ambos grupos con el alcance de respuesta renal, lo que podría sugerir que la adherencia alta a los antiproteinúricos no inmunosupresores no garantiza por sí sola el alcance de respuesta renal, y que también influyen otros factores que salen fuera del objetivo de estudio.

A 6 meses la exposición a 1 solo fármaco del grupo antiproteinúrico demostró mejor respuesta, aunque en el seguimiento no volvió a presentar eventos. A los 12 meses se observa que lograr adherencia alta a 3 fármacos maximiza la probabilidad de alcanzar respuesta renal en ~37%, sugestivo de un efecto de sinergia farmacológica, y que, el efecto de monoterapia en el alcance de respuesta es insuficiente a largo plazo.

Al comparar con otros estudios que han evaluado el uso de inhibidores de SGLT2 en proteinuria residual (>1.5 gramos/día) en la etapa de mantenimiento de pacientes con nefritis lúpica, se observa una menor proporción de respuesta en nuestra cohorte a 6 meses (25 vs 40%), aunque al igual que las cohortes analizadas, este efecto se mantiene a los 12 meses, además de preservar la función renal. No se encuentran diferencias en el empleo cualquiera de los inhibidores de sglt2, así como también en las dosis empleadas con el alcance de respuesta. Esta diferencia podría atribuirse al tamaño reducido de nuestra cohorte <sup>36,37</sup>.

Los fármacos inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona fueron empleados en todos los pacientes de nuestra cohorte, demostrando resultados similares a otros estudios que han evaluado su empleo en nefritis lúpica y proteinuria residual con 35-40% de disminución en proteinuria residual >1 gramo/día a 6 meses, con efecto sostenido a 12 meses (alcance de respuesta hasta el 85%), añadido al tratamiento inmunosupresor estándar. Lo que refuerza el efecto aditivo de estos fármacos para lograr una disminución sostenida de respuesta renal, sin diferencias en cuanto el empleo de dosis utilizadas <sup>38, 39</sup>. No encontramos evidencia existente sobre el uso de estatinas por si solas y su efecto sobre la reducción de proteinuria, sin embargo, se ha demostrado que representan una estrategia terapéutica en la reducción de riesgo cardiovascular en LES y NL.

Terapia combinada. Existe evidencia sólida con el uso de inmunosupresión combinada para aumentar la probabilidad en el alcance de respuesta renal en la etapa de inducción a la remisión en NL (voclosporina + MMF, MMF + TAC / belimumab) en comparación con monoterapia (MMF o CFM). En nuestro medio la disponibilidad del inhibidor de la calcineurina se limita a tacrolimus, que al combinarse con MMF ha demostrado un alcance de respuesta renal completa del 45% (vs 25% con CFM únicamente), en un tiempo de 4 semanas, con un efecto sostenido a 24 semanas en la reducción de la proteinuria. En nuestros resultados solo se logra alcanzar 25% y 17% de respuesta renal (grupo adherencia alta vs grupo adherencia baja), proporciones muy menores al compararse con nuestros resultados, a pesar de ello, queda demostrado que la terapia combinada también favoreció el alcance de respuesta renal y la disminución sostenible de la proteinuria en el seguimiento durante el tiempo evaluado <sup>44, 45</sup>.

La evidencia para estudios de adherencia en LES y NL es muy limitada, a pesar de ello, se ha demostrado que la adherencia baja al tratamiento contribuye a desenlaces adversos (mayor actividad de la enfermedad, mayor número de recaídas, acumulación de daño orgánico, menor probabilidad de remisión, mayor riesgo de progresión a insuficiencia renal). Nuestros resultados son similares con los porcentajes de adherencia para LES reportados en la literatura, que oscilan aproximadamente de un 40 a 75% <sup>40, 41, 42, 43</sup>. También se describe la influencia negativa de factores que intervienen en la baja adherencia terapéutica a aquellos como el nivel socio demográfico deficiente, desempleo, falta de redes de apoyo social afectivo y bajo nivel educativo; este último implicado en la baja capacidad de comprender la enfermedad, indicaciones farmacológicas, dosis empleadas, efectos secundarios, interacciones farmacológicas, y el beneficio a largo plazo <sup>42, 43</sup>.

Una barrera importante para la adherencia terapéutica de nuestra población, es el elevado costo de manera mensual que representan el uso de inmunosupresores convencionales, así como el uso de inhibidores de SGLT2 ya que superan aproximadamente los 5 mil pesos mexicanos, y representa una carga económica importante para el paciente y su entorno, no así los ARA-II, IECAS, glucocorticoides y estatinas, los cuales muestran precios más accesibles. Aunque estudios recientes han demostrado beneficios en la reducción de proteinuria y preservación de la función renal con los inhibidores de SGLT2, dichos efectos deben contrastarse con la disponibilidad

institucional y la capacidad de pago de los pacientes. En escenarios de recursos limitados, la priorización de inmunosupresores con beneficio demostrado sobre supervivencia renal continúa siendo la estrategia más razonable, reservando los inhibidores SGLT2 para pacientes con proteinuria persistente o riesgo elevado de progresión renal.

## **11. Limitaciones y/o nuevas perspectivas de investigación.**

La principal limitación presente en este estudio es la muestra pequeña de población analizada, lo que limita el análisis estadístico, así como los intervalos de confianza amplios demostrados. Además, al realizar la revisión de expedientes se encuentran datos incompletos en el seguimiento para las variables analizadas. Se requiere de una muestra más amplia para poder corroborar los resultados presentes.

## **12. Conclusiones.**

Se encontró un porcentaje alto de baja adherencia terapéutica, similar a reportes globales, como ya se ha mencionado. Esto puede explicar la baja proporción de respuesta renal en ambos grupos analizados, muy por debajo de la reportada a nivel global; además de influir en la progresión de la enfermedad renal, la presencia de recaídas y acumulación de daño orgánico. Se especula que la falta de adherencia en nuestra población es el alto costo que se requiere para poder garantizar el cumplimiento óptimo de la terapéutica empleada, y que obliga al paciente a seleccionar de acuerdo a costo / disponibilidad aquellos fármacos que suelen ser más accesibles económicamente. Otro aspecto relevante que puede influir de manera negativa en nuestros resultados, es la complejidad del tratamiento, y las posibles interacciones farmacológicas que suelen producir efectos adversos y que obligan al paciente a una toma selectiva de los fármacos. Aunque se demostró que el tratamiento combinado con isglt2, uso de ARA II / IECA más inmunosupresión combinada mejoró la proporción de los niveles de proteinuria con efecto sostenido en el curso del tiempo, cierto grupo de pacientes continuaron con persistencia de proteinuria, que puede ser explicada por la severidad inicial en la afección renal y consecuencia de cicatrización renal, por lo que estos resultados deben tomarse en cuenta con cautela y correlacionarlos con otros parámetros que orientan a discernir entre la actividad o recaída y la proteinuria residual.

De manera global, no se identificaron asociaciones estadísticamente significativas entre las variables analizadas y los desenlaces, evidenciándose por valores de  $p$  consistentemente elevados y amplios intervalos de confianza.

### 13. Bibliografía.

- 1.- World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants. JAMA. Published online October 19, 2024. doi:10.1001/jama.2024.21972
- 2.- López-Pacheco MC, Pimentel-Hernández C, Rivas-Mirelles E, Arredondo- García JL. Normatividad que rige la investigación clínica en seres humanos y requisitos que debe cumplir un centro de investigación para participar en un estudio clínico en México. Acta pediátr Méx [Internet]. 2016;37(3):175. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18233/apm37no3pp175-182>.
- 3.- Lee YH, Song GG. Mortality in patients with systemic lupus erythematosus: A meta-analysis of overall and cause-specific effects. Lupus. 2024 Aug;33(9):929-937. doi: 10.1177/09612033241257134. Epub 2024 May 21. PMID: 38769901.
- 4.- Tektonidou MG, Lewandowski LB, Hu J, Dasgupta A, Ward MM. Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and Bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016. Ann Rheum Dis. 2017 Dec;76(12):2009-2016. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211663. Epub 2017 Aug 9. Erratum in: Ann Rheum Dis. 2018 Mar;77(3):472. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211663corr1. PMID: 28794077.
- 5.- Anders HJ, Saxena R, Zhao MH, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. Nat Rev Dis Primers. 2020 Jan 23;6(1):7. doi: 10.1038/s41572-019-0141-9. PMID: 31974366.
- 6.- Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, Mejía JC, Aydintug AO, Chwalinska-Sadowska H, de Ramón E, Fernández-Nebro A, Galeazzi M, Valen M, Mathieu A, Houssiau F, Caro N, Alba P, Ramos-Casals M, Ingelmo M, Hughes GR; European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. Medicine (Baltimore). 2003 Sep;82(5):299-308. doi: 10.1097/01.md.0000091181.93122.55. PMID: 14530779.
- 7.- Bastian HM, Roseman JM, McGwin G Jr, Alarcón GS, Friedman AW, Fessler BJ, Baethge BA, Reveille JD; LUMINA Study Group. LUpus in MInority populations: NAture vs nurture. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. Lupus. 2002;11(3):152-60. doi: 10.1191/0961203302lu158oa. PMID: 12004788.
- 8.- Maningding, E., Dall'Era, M., Trupin, L., Murphy, L. B. & Yazdany, J. Racial/ethnic differences in prevalence of and time to onset of SLE manifestations: the California lupus surveillance project (CLSP). *Arthritis Care Res*. <https://doi.org/10.1002/acr.23887> (2019).
- 9.- Yurkovich M, Vostretsova K, Chen W, et al. Overall and cause-specific mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a metaanalysis of observational studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66: 608–616. doi:10.1002/acr.22173.
- 10.- Pryor, K.P.; Barbhaiya, M.; Costenbader, K.H.; Feldman, C.H. Disparities in Lupus and Lupus Nephritis Care and Outcomes Among US Medicaid Beneficiaries. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* **2021**, 47, 41–53.

- 11.- Aflaki M, Bargman JM. Urine Protein Tests in Systemic Lupus Erythematosus: What Do They Mean? *J Rheumatol*. 2025 Apr 1;52(4):308-315. doi: 10.3899/jrheum.2024-0910. PMID: 39892881.
- 12.- Nangaku M, Couser WG. Mechanisms of immune-deposit formation and the mediation of immune renal injury. *Clin Exp Nephrol*. 2005;9:183-91.
- 13.- D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 2011;365:2398-411.
- 14.- Sachs N, Sonnenberg A. Cell–matrix adhesion of podocytes in physiology and disease. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:200-10.
- 15.- Fine DM, Ziegenbein M, Petri M, Han EC, McKinley AM, Chellini JW, Nagaraja HN, Carson KA, Rovin BH. A prospective study of protein excretion using short-interval timed urine collections in patients with lupus nephritis. *Kidney Int*. 2009 Dec;76(12):1284-8. doi: 10.1038/ki.2009.344. Epub 2009 Sep 16. PMID: 19759526; PMCID: PMC3093656.
- 16.- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the management of lupus nephritis. *Kidney Int [Internet]*. 2024;105(1S):S1–69. Disponible en: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2024/01/KDIGO-2024-Lupus-Nephritis-Guideline.pdf>
- 17.- Gutiérrez-Peredo GB, Montaña-Castellón I, Gutiérrez-Peredo AJ, Aguilar Ticona JP, Montaña-Castellón F, Batista Oliveira Filho JC, Almeida ARP. Comparison of Urinary Protein/Creatinine Ratio as an Alternative to 24-h Proteinuria in Lupus Nephritis: TUNARI Study. *Nephron*. 2023;147(11):643-649. doi: 10.1159/000531333. Epub 2023 Jun 24. PMID: 37356429.
- 18.- Wang S, Spielman A, Ginsberg M, Petri M, Rovin BH, Buyon J, Broder A. Short- and Long-Term Progression of Kidney Involvement in Systemic Lupus Erythematosus Patients with Low-Grade Proteinuria. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022 Aug;17(8):1150-1158. doi: 10.2215/CJN.01280122. Epub 2022 Jul 26. PMID: 35882508; PMCID: PMC9435982.
- 19.- Timlin H, Koirala A, Gross M, Geetha D, Kamel I, Atta MG. Association of low-grade proteinuria with changes of lupus nephritis in kidney biopsy in SLE patients. *Lupus*. 2025 Apr;34(4):331-336. doi: 10.1177/09612033251321655. Epub 2025 Feb 2. PMID: 39980455.
- 20.- Al Arfaj AS, Khalil N. Levels of Proteinuria and Renal Pathology in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2023 Mar 1;34(2):154-160. doi: 10.4103/1319-2442.391894. Epub 2023 Dec 25. PMID: 38146725.
- 21.- Figueroa-Parra G, Cuéllar-Gutiérrez MC, González-Treviño M, Sanchez-Rodriguez A, Flores-Gouyonnet J, Meade-Aguilar JA, Prokop LJ, Murad MH, Dall'Era M, Rovin BH, Houssiau F, Tamirou F, Fervenza FC, Crowson CS, Putman MS, Duarte-García A. Impact of Glucocorticoid Dose on Complete Response, Serious Infections, and Mortality During the Initial Therapy of Lupus Nephritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Control Arms of Randomized Controlled Trials. *Arthritis Rheumatol*. 2024 Sep;76(9):1408-1418. doi: 10.1002/art.42920. Epub 2024 Jun 28. PMID: 38766897.
- 22.- Bandhan IH, Islam MN, Ahmad HI, Ahmedullah AK. Outcome of low-dose prednisolone use for the induction of remission in lupus nephritis patients. *Int J Rheum Dis*. 2022 Feb;25(2):121-130. doi: 10.1111/1756-185X.14265. Epub 2021 Dec 11. PMID: 34894070.

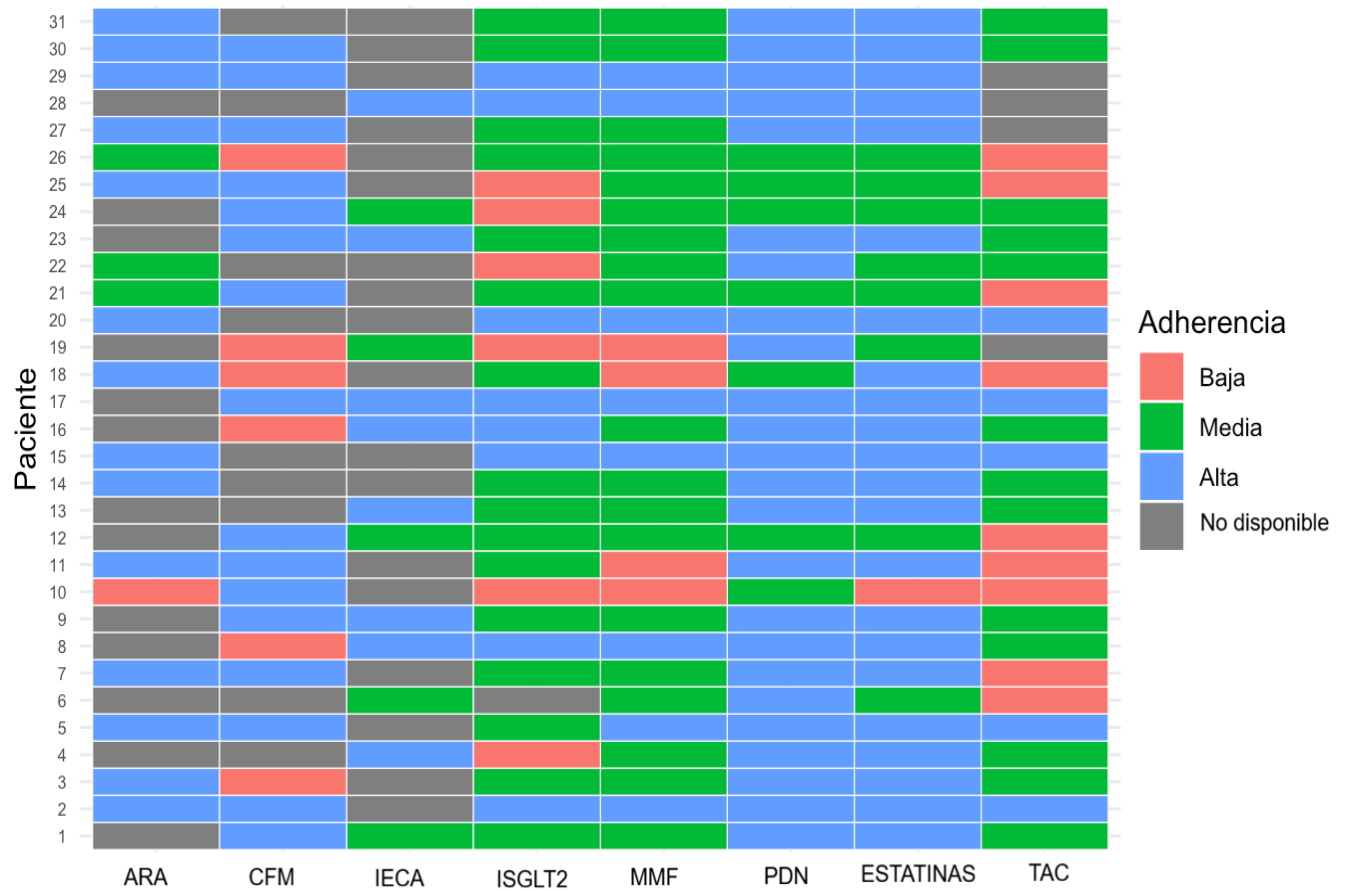
- 23.- Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed Ede R, Danieli MG, Abramovicz D, Blockmans D, Mathieu A, Direskeneli H, Galeazzi M, Gül A, Levy Y, Petera P, Popovic R, Petrovic R, Sinico RA, Cattaneo R, Font J, Depresseux G, Cosyns JP, Cervera R. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* 2002 Aug;46(8):2121-31. doi: 10.1002/art.10461. PMID: 12209517.
- 24.- Sammaritano LR, Askanase A, Bermas BL, Dall'Era M, Duarte-García A, Hiraki LT, et al. 2024 American College of Rheumatology guideline for the screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2025;77(9):1045-1065. doi:10.1002/acr.25528..
25. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, Li LS, Mysler E, Sánchez-Guerrero J, Solomons N, Wofsy D; Aspreva Lupus Management Study Group. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2009 May;20(5):1103-12. doi: 10.1681/ASN.2008101028. Epub 2009 Apr 15. PMID: 19369404; PMCID: PMC2678035.
- 26.- Zhou T, Lin S, Yang S, Lin W. Efficacy and safety of tacrolimus in induction therapy of patients with lupus nephritis. *Drug Des Devel Ther.* 2019 Mar 12;13:857-869. doi: 10.2147/DDDT.S189156. PMID: 30880918; PMCID: PMC6420100.
- 27.- van Gelder T, Lerma E, Engelke K, Huizinga RB. Voclosporin: a novel calcineurin inhibitor for the treatment of lupus nephritis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2022;15(5):515-529. doi:10.1080/17512433.2022.2092470.
- 28.- Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, Maciuca R, Zhang D, Garg JP, Brunetta P, Appel G; LUNAR Investigator Group. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum.* 2012 Apr;64(4):1215-26. doi: 10.1002/art.34359. Epub 2012 Jan 9. PMID: 22231479.
- 29.- Zhong Z, Li H, Zhong H, Zhou T. Clinical efficacy and safety of rituximab in lupus nephritis. *Drug Des Devel Ther.* 2019 Mar 11;13:845-856. doi: 10.2147/DDDT.S195113. PMID: 30880917; PMCID: PMC6417005.
- 30.- Longhitano E, Calabrese V, Casuscelli C, Di Carlo S, Maltese S, Romeo A, Calanna M, Conti G, Santoro D. Proteinuria and Progression of Renal Damage: The Main Pathogenetic Mechanisms and Pharmacological Approach. *Medicina (Kaunas).* 2024 Nov 6;60(11):1821. doi: 10.3390/medicina60111821. PMID: 39597006; PMCID: PMC11596299.
- 31.- Kandinata SG, Awalia, Yuliasih, Rahmawati LD, Nugroho CW, Putri AT, Tjahjadi AK, Kahdina M, Nikpour M. Immunosuppressive therapy withdrawal in lupus nephritis, is it possible?: A systematic review. *Lupus.* 2025 Sep;34(10):1003-1012. doi: 10.1177/09612033251352709. Epub 2025 Jun 17. PMID: 40526457.
- 32.- You Y, Zhou Z, Wang F, Li J, Liu H, Cheng X, et al. Mycophenolate mofetil and new-onset systemic lupus erythematosus: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2024;7(9):e2432131. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.32131.
- 33.- Luo T, Zhang L, Tu K, Li G, Su H, Gong G, Huang Y, Li M, Yang X. SGLT2 inhibitors in autoimmune diseases: emerging therapeutic potential and clinical challenges. *Front Immunol.* 2025;16:1589341. doi:10.3389/fimmu.2025.1589341.

- 34.- Kapsia E, Marinaki S, Michelakis I, Liapis G, Sfrikakis PP, Boletis J, et al. Predictors of early response, flares, and long-term adverse renal outcomes in proliferative lupus nephritis: a 100-month median follow-up of an inception cohort. *J Clin Med*. 2022;11(17):5017. doi:10.3390/jcm11175017.
- 35.- Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics*. 7th ed. Boston, MA: Brooks/Cole; 2011.
- 36.- Ramírez-Mulhern I, Navarro-Sánchez V, Rivero-Otamendi E, Sánchez-Mejía DE, Zavala-Miranda MF, Mejia-Vilet JM. Effects of sodium-glucose transporter 2 inhibitors in patients with lupus nephritis: a before-and-after retrospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2026 Jan 8;65(1):keaf548. doi: 10.1093/rheumatology/keaf548. PMID: 41100075.
- 37.- Caravaca-Fontán F, Stevens K, Padrón M, Huerta A, Montomoli M, Villa J, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in primary and secondary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2024;39(2):328-340. doi:10.1093/ndt/gfad175.
- 38.- Tse KC, Li FK, Tang S, Tang CS, Lai KN, Chan TM. Angiotensin inhibition or blockade for the treatment of patients with quiescent lupus nephritis and persistent proteinuria. *Lupus*. 2005;14(12):947-52. doi: 10.1191/0961203305lu2249oa. PMID: 16425574.
- 39.- Kitamura N, Matsukawa Y, Takei M, Sawada S. Antiproteinuric effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and an angiotensin II receptor blocker in patients with lupus nephritis. *J Int Med Res*. 2009 May-Jun;37(3):892-8. doi: 10.1177/147323000903700335. PMID: 19589275.
- 40.- Zou Y, Mohd Saat NZ, Siau CS, Wang S, Che Y, Zhao Y. Factors associated with medication adherence among patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Lupus*. 2026 Feb;35(2):156-165. doi: 10.1177/09612033251410406. Epub 2026 Jan 6. PMID: 41495636.
- 41.- Salamea CJ. Adherencia al tratamiento en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Al Día*. 2023;17(3):24-30.
- 42.- Prados-Moreno S, Sabio JM, Pérez-Mármol JM, Navarrete-Navarrete N, Peralta-Ramírez MI. Adherencia al tratamiento en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Med Clin (Barc)*. 2018;150(1):8-15. doi:10.1016/j.medcli.2017.05.035.
- 43.- Mehat P, Atiquzzaman M, Esdaile JM, Aviña-Zubieta A, De Vera MA. Medication Nonadherence in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Nov;69(11):1706-1713. doi: 10.1002/acr.23191. Epub 2017 Sep 21. PMID: 28086003.
- 44.- Lee YH, Song GG. Multitarget therapy versus monotherapy as induction treatment for lupus nephritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Lupus*. 2022 Oct;31(12):1468-1476. doi: 10.1177/09612033221122148. Epub 2022 Aug 19. PMID: 35986446.
- 45.- Liu, Z., Zhang, H., Liu, Z., Xing, C., Fu, P., Ni, Z., et al. (2015). *Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: A randomized trial*. *Annals of Internal Medicine*, 162(1), 18-26. <https://doi.org/10.7326/M14-1030>

## 14. Anexos.

### Anexo 1. Mapa de calor de pacientes por fármacos.

Mapa de calor de adherencia por paciente.



Abreviaturas. ARA: antagonistas del receptor de angiotensina-II; CFM: ciclofosfamida; IECA: inhibidores de enzima convertidora de angiotensina; ISGLT2: inhibidores del cotransportador sodio/glucosa 2; MMF: micofenolato de mofetilo; PDN: prednisona; TAC: tacrolimus.

## Anexo 2. Cuestionario Morisky de Adherencia a la Medicación de 8 ítems (MMAS-8).

**Escala de Adherencia a la Medicación de Morisky 8 ítems (MMAS-8)**

|    |                                                                                                                                  | Sí=0          | No=1 |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------|
| 1  | Se le olvida tomar alguna vez sus medicamentos?                                                                                  |               |      |
| 2  | Es frecuente que las personas se les pase la hora de tomar sus medicamentos en la última dis semana ha olvidado tomar las suyas? |               |      |
| 3  | ¿Alguna vez ha reducido las dosis de sus medicamentos o las ha dejado de tomar?                                                  |               |      |
| 4  | ¿Cuándo sale de su casa, olvida llevar sus medicamentos?                                                                         |               |      |
| 5* | ¿Tomo ayer sus medicamentos? (Sí=1 /NO=0)                                                                                        |               |      |
| 6  | ¿Cuándo siente que esta controlado deja de tomar sus medicamentos?                                                               |               |      |
| 7  | ¿Se siente usted presionado a la hora de tomar sus medicamentos?                                                                 |               |      |
| 8  | ¿Con que frecuencia tiene dificultad para recordar tomar sus medicamentos                                                        |               |      |
|    |                                                                                                                                  | Nunca         | 1    |
|    |                                                                                                                                  | Rara Vez      | 0,75 |
|    |                                                                                                                                  | Algunas veces | 0,5  |
|    |                                                                                                                                  | Habitualmente | 0,25 |
|    |                                                                                                                                  | Siempre       | 0    |
|    |                                                                                                                                  | <b>Total</b>  |      |

| Puntaje   |                  |
|-----------|------------------|
| menor a 6 | Adherencia baja  |
| 6 a 7     | Adherencia media |
| 8         | Adherencia alta  |

*Observaciones: En el ítem 5 se invierte el puntaje, se puede adaptar a medicamentos para cada patología*