

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE NEFRITIS LÚPICA



“Año del Bicentenario del Perú: 200 años de Independencia”
“Decenio de la igualdad de oportunidades para mujeres y hombres”

RESOLUCIÓN DE INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN N° 129 -IETSI-ESSALUD-2021

Lima, 28 DIC 2021

VISTA:

La Nota N° 55-DGPCFyT-IETSI-ESSALUD-2021 de fecha 23 de diciembre de 2021, elaborada por la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI; y,

CONSIDERANDO:

Que, el numeral 1.2 del artículo 1 de la Ley N° 27056, Ley de Creación del Seguro Social de Salud, establece que EsSalud tiene por finalidad dar cobertura a los asegurados y sus derechohabientes, a través del otorgamiento de prestaciones de prevención, promoción, recuperación, rehabilitación, prestaciones económicas y prestaciones sociales que corresponden al régimen contributivo de la Seguridad Social en Salud, así como otros seguros de riesgos humanos”;

Que, el artículo 200 del Reglamento de Organización y Funciones del Seguro Social de Salud (ESSALUD), aprobado por Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 656-PE-ESSALUD-2014 y sus modificatorias, señala que el IETSI es el órgano desconcentrado responsable, entre otras funciones, del petitorio de medicamentos y del listado de bienes de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica en la institución;

Que, mediante Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 152-PE-ESSALUD-2015 se aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del IETSI, el cual establece en su artículo 5, inciso j, como una de sus funciones “Evaluar y aprobar guías de práctica clínica, así como elaborar las mismas en casos se traten de temas priorizados en ESSALUD”;

Que, el artículo 8 del Reglamento de Organización y Funciones del IETSI, incisos d y e respectivamente, establece que la Dirección del Instituto es el órgano responsable de “Aprobar las prioridades en la evaluación de tecnologías sanitarias, la elaboración de guías de práctica clínica y el desarrollo de la investigación” y “Conducir la evaluación sistemática y objetiva de tecnologías sanitarias, la elaboración de guías de práctica clínica y el desarrollo de la investigación en salud en ESSALUD”;

Que, asimismo, el artículo 16 del citado Reglamento, inciso f, establece que la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia es el órgano de línea encargado de “Elaborar o adaptar y proponer la aprobación de las guías de práctica clínicas priorizadas” (sic);

Que, mediante Resolución Ministerial N° 414-2015/MINSA del Ministerio de Salud, se aprueba el Documento Técnico “Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica”, el cual es de obligatorio cumplimiento para el Ministerio de Salud y los establecimientos de salud públicos, entre los cuales este documento normativo considera a EsSalud;



Que, mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 12-IETSI-ESSALUD-2016 se aprueba la Directiva N° 02-IETSI-ESSALUD-2016 "Directiva para el Desarrollo de Guías de Práctica Clínica en ESSALUD", la cual establece las normas, criterios y procedimientos que regulan la priorización, elaboración, evaluación, aprobación y difusión de Guías de Práctica Clínica en EsSalud, acorde con la normativa sectorial;

Que, mediante el documento de Vista, la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia remite el Informe N° 26-DGPCFVyTV/2021 y sus anexos, el cual contiene el sustento de la propuesta de "Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento Farmacológico de Nefritis Lúpica" en sus versiones extensa, corta, y anexos, y solicita la emisión del acto resolutivo respectivo para su aprobación;

Que, por tanto, toda vez que la propuesta remitida se ha efectuado de conformidad con la normativa institucional, así como con las demás normas de nuestro ordenamiento jurídico que guardan relación con la materia, corresponde proceder con la aprobación de la Guía de Práctica Clínica citada;

En ese sentido, estando a lo propuesto por la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia, y en uso de las facultades conferidas en el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, aprobado por Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 152-PE-ESSALUD-2015;

SE RESUELVE:

1. **APROBAR** la "Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento Farmacológico de Nefritis Lúpica" que, en sus versiones extensa, corta, y anexos, forma parte integrante de la presente Resolución.
2. **DISPONER** que la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia haga de conocimiento la presente Resolución a todos los órganos de EsSalud, incluyendo los órganos desconcentrados, órganos prestadores nacionales, establecimientos de salud y demás órganos que correspondan; así como que realice las acciones pertinentes para la difusión de la presente Guía a nivel nacional.
3. **DISPONER** que la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia coordine con la Gerencia Central de Tecnologías de Información y Comunicaciones la publicación de la presente Resolución en la página web de EsSalud.

REGÍSTRESE Y COMUNÍQUESE
.....
CRISTIAN DÍAZ VÉLEZ
Director del Instituto de Evaluación
de Tecnologías en Salud e Investigación
IETSI - ESSALUDNIT

8300	2021	322
------	------	-----

F-27



**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE
NEFRITIS LÚPICA**

GUÍA EN VERSIÓN CORTA

GPC N° 47

Diciembre 2021

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Mario Carhuapoma Yance

Presidente Ejecutivo, EsSalud

Christian Rafael Miranda Orrillo

Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Cristian Díaz Vélez

Director del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (e)

Eric Ricardo Peña Sánchez

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Moisés Alexander Apolaya Segura

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Moisés Alexander Apolaya Segura

Gerente (e) de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Lourdes del Rocío Carrera Acosta

Vladimir Ernesto Santos Sánchez

Asesores del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Grupo elaborador

- Ugarte Gil, Manuel Francisco
 - Reumatólogo.
 - Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, red asistencial Almenara, Lima, EsSalud.
- Gutierrez Vargas, Mirella
 - Reumatóloga.
 - Hospital Suarez Angamos III, red asistencial Rebagliati, Lima, EsSalud.
- Lumbe Diaz, Vidia Luz
 - Reumatóloga.
 - Hospital Adolfo Guevara Velasco, red asistencial Cusco, Cusco, EsSalud.
- Guevara Rodríguez, Luis Ángel
 - Reumatólogo.
 - Hospital Almazor Aguinaga Asenjo, red asistencial Lambayeque, Chiclayo, EsSalud.
- Perez Medina, Wilkerson
 - Reumatólogo.
 - Hospital Suarez Angamos III, red asistencial Rebagliati, Lima, EsSalud.
- Huamanyauri Saavedra, Paolo Cesar
 - Reumatólogo.
 - Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, red asistencial Sabogal, Callao, EsSalud.
- Rodríguez Mori, Juan Enrique
 - Nefrólogo.
 - Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, red asistencial Sabogal, Callao, EsSalud.
- Hostia Cardeña, Álvaro Nicanor
 - Nefrólogo.
 - Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, red asistencial Almenara, Lima, EsSalud.
- Gómez Lujan, Martín
 - Nefrólogo.
 - Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, red asistencial Rebagliati, Lima, EsSalud.
- Sottec Roque, Valentín
 - Nefrólogo.
 - Hospital Adolfo Guevara Velasco, red asistencial Cusco, Cusco, EsSalud.
- Flores Vilva, Miguel
 - Nefrólogo.
 - Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo, red asistencial Arequipa, Arequipa, EsSalud.
- De la Jara Cordero, Jesús Rolando
 - Internista.
 - Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, red asistencial Rebagliati, Lima, EsSalud.
- Ugaz Zegarra, Milko Cesar
 - Internista.

- Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, red asistencial Lambayeque, Chiclayo, EsSalud.
- Vargas Marquez, Sandra
 - Internista.
 - Hospital Adolfo Guevara Velasco, red asistencial Cusco, Cusco, EsSalud.
- Goicochea Lugo, Sergio André
 - Metodólogo.
 - Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, EsSalud.
- Delgado Flores, Carolina
 - Metodóloga.
 - Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, EsSalud.
- García Gomero, David
 - Metodólogo.
 - Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, EsSalud.
- Dolores Maldonado, Gandy
 - Metodóloga.
 - Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, EsSalud.
- Romero Robles, Milton Antonio
 - Metodólogo.
 - Universidad Nacional del Santa, Escuela de Medicina. Nuevo Chimbote, Ancash, Perú.
- Ortiz Benique, Zhamanda Noelia
 - Metodóloga.
 - Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa, Facultad de Medicina. Arequipa, Perú.
- Salvador Salvador, Stefany
 - Coordinadora.
 - Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, EsSalud.
- Carrera Acosta, Lourdes del Rocío
 - Coordinadora.
 - Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, EsSalud.

Revisor Metodológico

- Dr. Álvaro Taype Rondán
 - Epidemiólogo.
 - Maestría en Ciencias en Investigación Epidemiológica, Universidad Peruana Cayetano Heredia.
 - Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, Lima, Perú

Revisores Externos

- Dra. Graciela S. Alarcón
 - Reumatóloga.
 - The University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama, USA.
 - Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

- Dr. Mario H. Cardiel
 - Reumatólogo.
 - Centro de Investigación Clínica de Morelia, SC. Morelia, Michoacán, México.

Financiamiento

Este documento técnico ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, Perú.

Citación

Este documento debe ser citado como: “Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de Práctica Clínica para el tratamiento farmacológico de nefritis lúpica: Guía en Versión Corta. Lima: EsSalud; 2021”

Datos de contacto

Lourdes del Rocío Carrera Acosta

Correo electrónico: ietsi.gpc@gmail.com

Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953

Tabla de contenido

I.	Tabla 1. Lista de recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC)	7
II.	Flujogramas	11
	Figura 1. Flujograma para el tratamiento farmacológico inicial de adultos con nefritis lúpica clases I a II.	11
	Figura 2. Flujograma para el tratamiento farmacológico inicial de adultos con nefritis lúpica clases III a V.	12
III.	Introducción	13
IV.	Objetivo y población de la GPC	13
V.	Metodología	15
VI.	Desarrollo de recomendaciones	18
	Pregunta 1. En adultos con nefritis lúpica (NL) clase I a V no refractarios, ¿se debería iniciar la fase de inducción brindando glucocorticoides (GC) orales a dosis medias en lugar de dosis altas?	18
	Pregunta 2. En adultos con nefritis lúpica (NL) clase III a V no refractarios, ¿se debería brindar micofenolato mofetilo (MMF) en lugar de ciclofosfamida (CYC) endovenosa como terapia inicial de la fase de inducción?.....	18
	Pregunta 3. En adultos con nefritis lúpica (NL) clase III a V no refractarios, en quienes se decida iniciar la fase de inducción con ciclofosfamida (CYC) endovenosa, ¿se debería brindar CYC a dosis bajas en lugar de dosis altas?.....	20
	Pregunta 4. En adultos con nefritis lúpica (NL) clase III a V no refractarios, ¿se debería brindar tacrolimus (TAC) en lugar de los inmunosupresores convencionales [micofenolato mofetilo (MMF) o ciclofosfamida (CYC) endovenosa] como terapia inicial de la fase de inducción?...	21
	Pregunta 5. En adultos con nefritis lúpica (NL) clase III a V no refractarios, ¿se debería brindar terapia combinada de tacrolimus (TAC) más micofenolato mofetilo (MMF) [terapia multitarget] en lugar de monoterapia con ciclofosfamida (CYC) endovenosa como terapia inicial de la fase de inducción?.....	22
	Pregunta 6. En adultos con nefritis lúpica (NL) clase I a V no refractarios, ¿se debería brindar micofenolato mofetilo (MMF) en lugar azatioprina (AZA) como terapia inicial de la fase de mantenimiento?.....	24
VII.	Referencias.....	25

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE NEFRITIS LÚPICA
VERSIÓN CORTA

I. Tabla 1. Lista de recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC)

Enunciado	Tipo *	Certeza **
Consideraciones generales sobre el tratamiento farmacológico de la nefritis lúpica (NL)		
En adultos con NL clase I a V no refractarios, se debe coadministrar antimaláricos (ej. hidroxicloroquina a dosis que no exceda los 5 mg/kg/día vía oral y disminuirla gradualmente) como parte del cuidado estándar durante las fases de inducción y mantenimiento, a menos que hubiera alguna contraindicación.	BPC	
En adultos con NL clase I a V no refractarios que presenten proteinuria > 500 mg/día o hipertensión arterial, brindar inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II) a dosis recomendadas por guías de práctica clínica basadas en evidencia.	BPC	
En adultos con NL clase I a V no refractarios, considere brindar estatinas en base a los niveles lipídicos y riesgo cardiovascular a 10 años. Brindar las estatinas a dosis recomendadas por guías de práctica clínica basadas en evidencia.	BPC	
Considerar definir respuesta renal completa cuando se obtenga: <ul style="list-style-type: none"> • Proteinuria ≤ 0.8 g/día y • Empeoramiento de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) no mayor a 20% del valor basal o una TFGe ≥ 60 mL/min/1.73 m². 	BPC	
Considerar definir respuesta renal parcial cuando se obtenga: <ul style="list-style-type: none"> • Reducción de la proteinuria ≥ 50% del valor basal y ≤ 3 g/día y • Empeoramiento de la TFGe basal no mayor a 20% del valor basal. 	BPC	
Tratamiento farmacológico en la fase de inducción		
Pregunta 1: En adultos con nefritis lúpica (NL) clase I a V no refractarios, ¿se debería iniciar la fase de inducción brindando glucocorticoides (GC) orales a dosis medias en lugar de dosis altas?		
Considerar las siguientes dosis de inicio de GC orales: <ul style="list-style-type: none"> • Dosis medias: prednisona a 0.3-0.5 mg/kg/día o equivalentes. • Dosis altas: prednisona a 1 mg/kg/día o equivalentes. Luego, disminuirla progresivamente hasta ≤ 5 mg/día o equivalentes, excepto cuando otras manifestaciones lúpicas requieran administrar dosis mayores.	BPC	
En adultos con NL clase I a II no refractarios en fase de inducción: <ul style="list-style-type: none"> • Cuando se presente proteinuria en rango nefrótico (> 3 g/día), considere brindar GC orales a dosis medias más inmunosupresores durante seis meses. Cuando no se presente proteinuria en rango nefrótico, la decisión sobre brindar estas terapias debe ser individualizada y tomando en cuenta la presencia de otras manifestaciones lúpicas. • Considere brindar pulsos de GC endovenosos teniendo en cuenta otras manifestaciones de la enfermedad. 	BPC	

En adultos con NL clase III a V no refractarios en fase de inducción, primero brindar pulsos de GC endovenosos (metilprednisolona a 0.25-0.50 g/día o equivalentes durante uno a tres días) y luego brindar GC orales en combinación con algún inmunosupresor para disminuir las dosis acumuladas de GC.	BPC	
En adultos con NL clase III a V no refractarios, sugerimos considerar iniciar la fase de inducción brindando GC orales a dosis medias en lugar dosis altas en combinación con algún inmunosupresor.	Recomendación condicional a favor de la intervención	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
En adultos con NL clase I a V se podría considerar el uso de GC orales a dosis altas en casos especiales: en los que la gravedad de la enfermedad y/o la presencia de otras manifestaciones lúpicas hagan revalorar la decisión.	BPC	
Pregunta 2: En adultos con nefritis lúpica (NL) clase III a V no refractarios, ¿se debería brindar micofenolato mofetilo (MMF) en lugar de ciclofosfamida (CYC) endovenosa como terapia inicial de la fase de inducción?		
En adultos con NL clase III a IV no refractarios, sugerimos brindar -en combinación con glucocorticoides- MMF en lugar de CYC endovenosa, como terapia inicial de la fase de inducción.	Recomendación condicional a favor de la intervención	Baja (⊕⊕⊖⊖)
En adultos con NL clase V no refractarios, sugerimos brindar -en combinación con glucocorticoides- MMF en lugar de CYC endovenosa, como terapia inicial de la fase de inducción.	Recomendación condicional a favor de la intervención	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
Considerar la siguiente dosis de MMF: 2-3 g/día por vía oral durante seis meses.	BPC	
En adultos con NL clase III a V se podría considerar optar por el uso de CYC endovenosa como terapia inicial en casos especiales: cuando no se contemple el embarazo y/o cuando las comorbilidades, presencia de otras manifestaciones lúpicas o contraindicaciones a otros fármacos para inducción hagan revalorar esta decisión.	BPC	
Pregunta 3: En adultos con nefritis lúpica (NL) clase III a V no refractarios, en quienes se decida iniciar la fase de inducción con ciclofosfamida (CYC) endovenosa, ¿se debería brindar CYC a dosis bajas en lugar de dosis altas?		
En adultos con NL clase III a IV no refractarios, en quienes se decida iniciar la fase de inducción con CYC endovenosa en combinación con glucocorticoides, sugerimos brindar dosis bajas en lugar de dosis altas.	Recomendación condicional a favor de la intervención	Baja (⊕⊕⊖⊖)
En adultos con NL clase V no refractarios, en quienes se decida iniciar la fase de inducción con CYC endovenosa en combinación con glucocorticoides, sugerimos brindar CYC a dosis bajas o dosis altas.	Recomendación condicional a favor de ambas opciones	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
Considerar las siguientes dosis de CYC endovenosa: <ul style="list-style-type: none"> • Dosis bajas: 0.5 g cada 15 días por vía endovenosa hasta completar seis dosis. • Dosis altas: 0.5-1 g/m²/mes por vía endovenosa durante seis meses. 	BPC	
En adultos con NL clase III a V se podría considerar el uso de CYC endovenosa a dosis altas en casos especiales: en los que la gravedad de la enfermedad y/o presencia de otras manifestaciones lúpicas hagan revalorar esta decisión.	BPC	

Quando se brinde CYC endovenosa, ajustar la dosis en curso en caso se presente deterioro de la función renal y/o daño hepático severo.	BPC	
Pregunta 4: En adultos con nefritis lúpica (NL) clase III a V no refractarios, ¿se debería brindar tacrolimus (TAC) en lugar de los inmunosupresores convencionales [micofenolato mofetilo (MMF) o ciclofosfamida (CYC) endovenosa] como terapia inicial de la fase de inducción?		
En adultos con NL clase III a IV no refractarios, sugerimos brindar -en combinación con glucocorticoides- MMF en lugar de TAC, como terapia inicial de la fase de inducción.	Recomendación condicional a favor del control	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
En adultos con NL clase III a IV no refractarios, sugerimos brindar -en combinación con glucocorticoides- TAC o CYC endovenosa, como terapia inicial de la fase de inducción.	Recomendación condicional a favor de ambas opciones	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
En adultos con NL clase III a IV , para elegir iniciar con TAC o CYC endovenosa considerar: contraindicaciones para el uso de alguno de estos fármacos, deseo de embarazo (preferir TAC), presencia de deterioro de la función renal (preferir CYC endovenosa), y otras manifestaciones lúpicas que orienten la decisión.	BPC	
Considerar lo siguiente respecto a la dosis de TAC: <ul style="list-style-type: none"> TAC: 0.05-0.15 mg/kg/día vía oral dividido en dos dosis durante seis meses. Si es posible, dosar los niveles séricos de TAC para alcanzar una concentración de 6-10 ng/mL en el primer y segundo mes, y de 4-8 ng/mL en los meses restantes. 	BPC	
En adultos con NL clase V no refractarios, sugerimos brindar -en combinación con glucocorticoides- MMF en lugar de TAC, como terapia inicial de la fase de inducción.	Recomendación condicional a favor del control	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
En adultos con NL clase III a V se podría considerar el uso de TAC en lugar de MMF en casos especiales: cuando MMF este contraindicado, cuando el riesgo de herpes zoster implique consecuencias importantes para el paciente o para la continuidad del tratamiento, y/o cuando presencia de otras manifestaciones lúpicas hagan revalorar esta decisión.	BPC	
Pregunta 5: En adultos con nefritis lúpica (NL) clase III a V no refractarios, ¿se debería brindar terapia combinada de tacrolimus (TAC) más micofenolato mofetilo (MMF) [terapia multitarget] en lugar de monoterapia con ciclofosfamida (CYC) endovenosa como terapia inicial de la fase de inducción?		
En adultos con NL clase III a IV no refractarios, sugerimos brindar -en combinación con glucocorticoides- TAC más MMF [terapia multitarget] en lugar de CYC endovenosa, como terapia inicial de la fase de inducción.	Recomendación condicional a favor de la intervención	Baja (⊕⊕⊖⊖)
En adultos con NL clase V no refractarios, sugerimos brindar -en combinación con glucocorticoides- TAC más MMF [terapia multitarget] en lugar de CYC endovenosa, como terapia inicial de la fase de inducción.	Recomendación condicional a favor de la intervención	Baja (⊕⊕⊖⊖)
Considerar las siguientes dosis de la terapia multitarget: <ul style="list-style-type: none"> TAC: 2-4 mg/día vía oral durante seis meses. MMF: 0.5-1 g/día vía oral durante seis meses. 	BPC	
En adultos con NL clase III a V se podría considerar el uso de CYC endovenosa en casos especiales: cuando TAC o MMF estén	BPC	

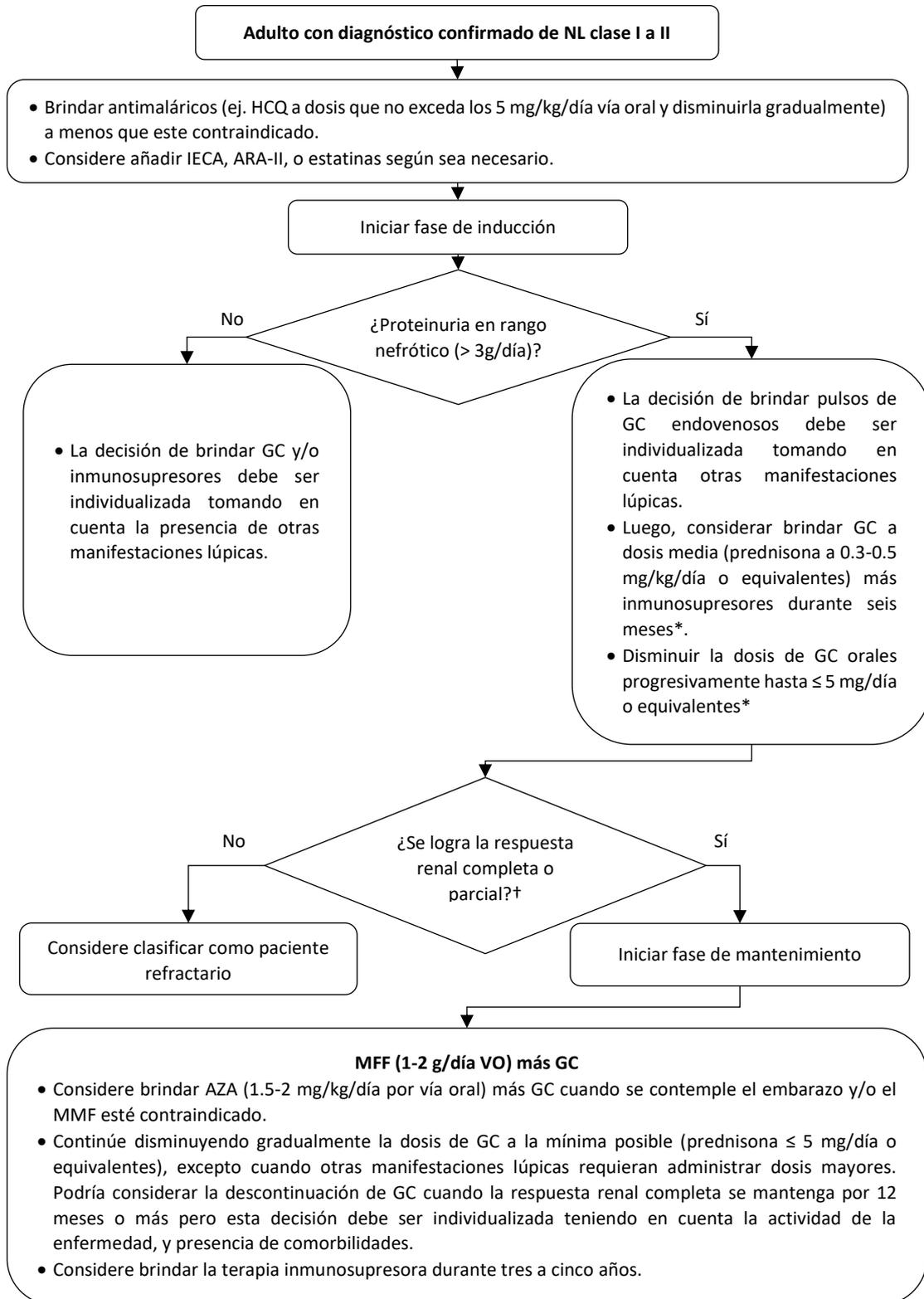
contraindicados, ante deterioro de la función renal, y/o presencia de otras manifestaciones lúpicas que hagan revalorar esta decisión.		
Tratamiento farmacológico en la fase de mantenimiento		
Pregunta 6: En adultos con nefritis lúpica (NL) clase I a V no refractarios, ¿se debería brindar micofenolato mofetilo (MMF) en lugar azatioprina (AZA) como terapia inicial de la fase de mantenimiento?		
En adultos con NL clase I a V no refractarios, sugerimos brindar -en combinación con glucocorticoides- MMF en lugar de AZA, como terapia inicial de la fase de mantenimiento.	Recomendación condicional a favor de la intervención	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
Considerar las siguientes dosis: <ul style="list-style-type: none"> • MMF: 1-2 g/día por vía oral durante tres a cinco años. • AZA: 1.5-2 mg/kg/día por vía oral durante tres a cinco años. 	BPC	
En adultos con NL clase I a V se podría considerar el uso de AZA en casos especiales: cuando se contemple el embarazo y/o el MMF esté contraindicado.	BPC	
Durante la fase de mantenimiento continuar disminuyendo gradualmente la dosis de glucocorticoides (GC) a la mínima posible (prednisona ≤ 5 mg/día o equivalentes), excepto cuando otras manifestaciones lúpicas requieran administrar dosis mayores. Podría considerarse la discontinuación de los GC cuando la respuesta renal completa se mantenga por 12 meses o más pero esta decisión debe ser individualizada teniendo en cuenta la actividad de la enfermedad, y presencia de comorbilidades.	BPC	

* Recomendación basada en evidencias, (R) o buenas prácticas clínicas (BPC) basadas en consenso.

** La certeza de la evidencia solo se establece para las recomendaciones, mas no para las BPC.

II. Flujogramas

Figura 1. Flujograma para el tratamiento farmacológico inicial de adultos con nefritis lúpica clases I a II.

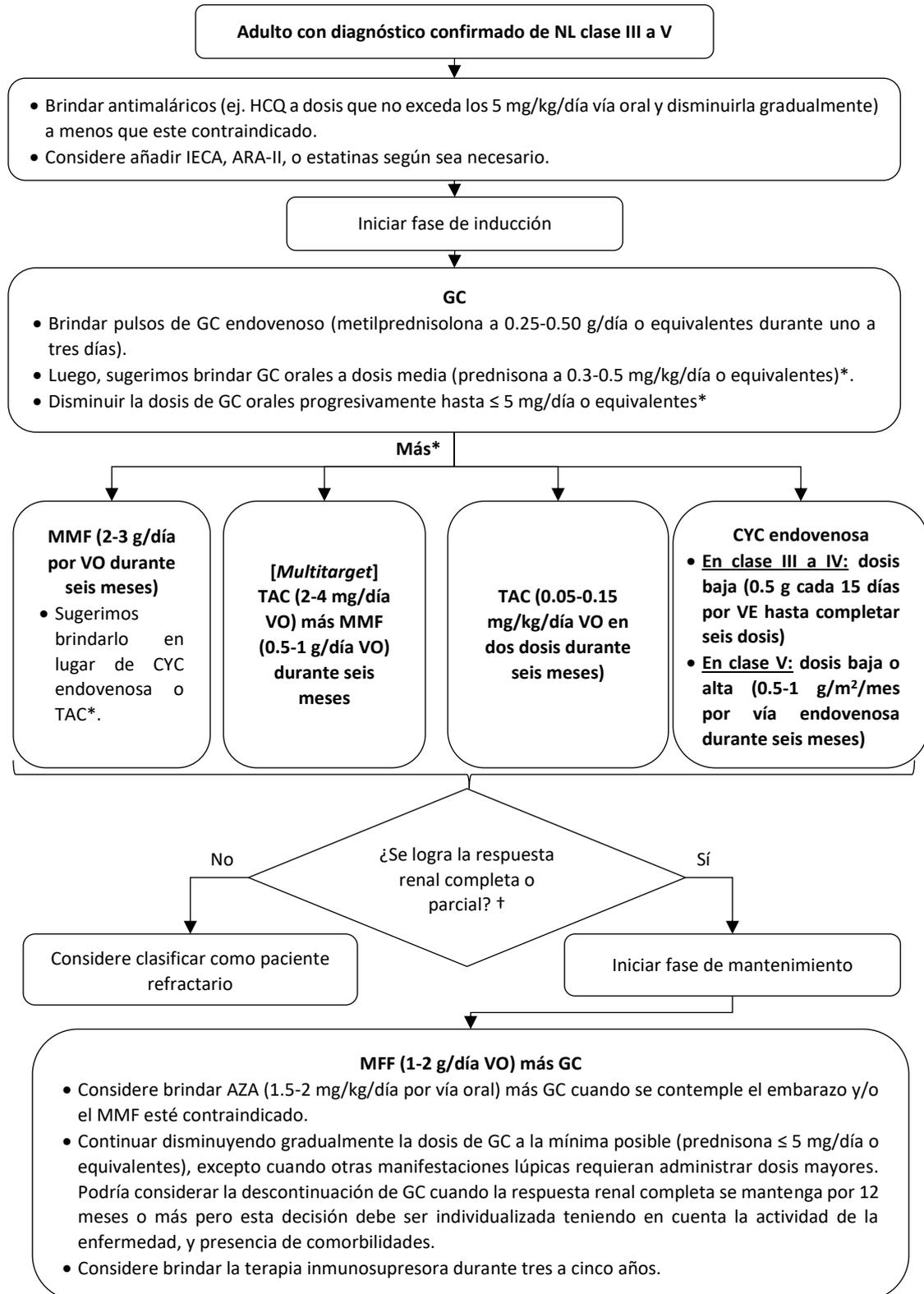


AZA: azatioprina; GC: glucocorticoides; HCQ: hidroxicloroquina; MMF: Micofenolato mofetilo; NL: nefritis lúpica.

*Tener en cuenta que la decisión puede ser revalorada en casos especiales (ver tabla de recomendaciones).

†Las definiciones propuestas se mencionan en la tabla de recomendaciones.

Figura 2. Flujograma para el tratamiento farmacológico inicial de adultos con nefritis lúpica clases III a V.



AZA: azatioprina; CYC: Ciclofosfamida; GC: glucocorticoides; HCQ: hidroxicloroquina; MMF: Micofenolato mofetilo; NL: nefritis lúpica.

*Tener en cuenta que la decisión puede ser revalorada en casos especiales (ver tabla de recomendaciones).

†Las definiciones propuestas se mencionan en la tabla de recomendaciones.

III. Introducción

La nefritis lúpica (NL) es un tipo de glomerulonefritis que se desarrolla como consecuencia del lupus eritematoso sistémico (LES), una enfermedad autoinmune sistémica de presentación clínica variable (1, 2). La NL se clasifica histológicamente en seis clases (I-VI) (3), las cuales poseen diferentes manifestaciones clínicas y expresan diferentes grados de gravedad del daño renal (1). En este documento no se abordará a pacientes con clase VI pues solo son tributarios a terapia de reemplazo renal.

La NL se presenta aproximadamente en el 50 a 60% de las personas con LES, en quienes es una de las principales causas de morbimortalidad puesto que progresa a falla renal o muerte (1, 2). En suma, la prevalencia, gravedad y mortalidad de la NL son mayores en hispanos, afroamericanos, y asiáticos (4).

El tratamiento farmacológico de la NL consta de las fases de inducción y mantenimiento (1). Entre los fármacos principalmente utilizados durante estas fases, se encuentran los antimaláricos, glucocorticoides (GC), inmunosupresores como micofenolato mofetilo (MMF) y ciclofosfamida (CYC) endovenosa, entre otros (1, 2). Sin embargo, la incidencia de respuesta renal completa suele ser baja (~20 a 30%) (1, 5, 6), y tanto las recaídas como los eventos adversos pueden ser frecuentes con estas terapias (1). Por ello, actualmente se ha propuesto el uso de diferentes dosis de dichos fármacos y otros inmunosupresores ya sea solos o en combinación.

La evaluación de los beneficios y daños de estos fármacos permitirá conocer cuáles son las opciones más eficaces y seguras que logren inducir la remisión de la enfermedad, prevenir las recaídas, prevenir la progresión a falla renal y disminuir la mortalidad de los adultos con diagnóstico reciente de NL. Por ello, el Seguro Social de Salud (EsSalud) priorizó la realización de la presente guía de práctica clínica (GPC) para establecer lineamientos basados en evidencia con el fin de gestionar de la mejor manera los procesos y procedimientos asistenciales de la presente condición.

Esta GPC fue realizada por la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de EsSalud.

IV. Objetivo y población de la GPC

- **Objetivos de la GPC:**
 - Brindar recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la nefritis lúpica durante la fase de inducción y mantenimiento, con el fin de contribuir a reducir las complicaciones de los pacientes con esta condición.
- **Población a la cual se aplicará la GPC:**
 - Pacientes adultos con nefritis lúpica de clases I a V no refractarios en fase de inducción y mantenimiento.

Usuarios y ámbito de la GPC

- **Usuarios de la GPC:**
 - Esta GPC está dirigida al personal médico y no médico, que participa en la atención multidisciplinaria del paciente con nefritis lúpica de clases I a V no refractarios en fase de inducción o mantenimiento.
 - Las recomendaciones serán aplicadas por médicos generales, internistas, nefrólogos, reumatólogos, médicos residentes de las diversas especialidades, enfermeros y personal técnico. Asimismo, podrá ser utilizada como referencia por estudiantes de profesiones relacionadas al ámbito de la salud y pacientes.
- **Ámbito asistencial:**
 - El ámbito asistencial incluye los servicios o unidades de medicina general, medicina interna, nefrología, y reumatología en lo que corresponda a cada nivel, de EsSalud.

Proceso o procedimiento a estandarizar

- **Nombre y código CIE-10**
 - Lupus eritematoso con compromiso renal tubulointersticial (M32.1 – N16.4).
 - Lupus eritematoso con nefritis (crónica) (M32.1 – N08.5).

V. Metodología

El procedimiento seguido para la elaboración de la presente GPC está detallado en su versión “in extenso”, la cual puede descargarse de la página web del IETSI de EsSalud (http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clini.html).

En resumen, se aplicó la siguiente metodología:

Conformación del grupo elaborador de la guía (GEG):

Se conformó un GEG, que incluyó metodólogos y médicos reumatólogos, nefrólogos e internistas.

Formulación de preguntas:

En concordancia con los objetivos y alcances de esta GPC, el GEG formuló 6 preguntas clínicas (**Tabla 1**), cada una de las cuales pudo tener una o más preguntas PICO (*Population, Intervention, Comparator, Outcome*). A su vez, cada pregunta PICO pudo tener uno o más desenlaces (*outcomes*) de interés.

Búsqueda y selección de la evidencia:

Para cada pregunta PICO, durante junio a agosto del 2021, se buscaron revisiones sistemáticas (RS) publicadas como artículos científicos (mediante búsquedas sistemáticas en PubMed) o realizadas como parte de una GPC previa (mediante una búsqueda sistemática de GPC). Cuando se encontraron RS de calidad aceptable según el instrumento *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews-II* (AMSTAR II) (7), se escogió una para cada desenlace de interés, la cual fue actualizada cuando el GEG lo consideró necesario. Cuando no se encontró ninguna RS de calidad aceptable, se realizó una búsqueda *de novo* de estudios primarios.

Evaluación de la certeza de la evidencia:

Para cada desenlace de cada pregunta PICO, se evaluó la certeza de la evidencia siguiendo la metodología de *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) (8).

Formulación de las recomendaciones:

El GEG revisó la evidencia seleccionada para cada pregunta clínica en reuniones periódicas, usando los marcos *Evidence to Decision* (EtD) de la metodología GRADE (9, 10). Para ello, tuvo en consideración: 1) Beneficios y daños de las opciones, 2) Valores y preferencias de los pacientes, 3) Aceptabilidad por parte de los profesionales de salud y pacientes, 4) Equidad, 5) Factibilidad de las opciones en EsSalud, y 6) Uso de recursos. Luego de discutir estos criterios para cada pregunta, el GEG, por consenso o por mayoría simple, formuló cada recomendación, asignándole una fuerza (fuerte o condicional) y una certeza de la evidencia (alta, moderada, baja, o muy baja) (**Tabla 2**).

Tabla 2. Significado de los niveles de certeza de la evidencia y de la fuerza de la recomendación

Significado de los niveles de certeza de la evidencia y de la fuerza de la recomendación		
Enunciado		Significado
Certeza de la evidencia	Alta (⊕⊕⊕⊕)	• Cuando se usa para describir la certeza para cierto desenlace: significa que es muy probable que el verdadero efecto sea similar al efecto estimado. Para

		<p>expresar esta certeza en los efectos de los desenlaces se utilizó el fraseo “se evitarán/causarán, incrementará/disminuirá, no modificará ...”.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cuando se usa para describir la certeza para cierta recomendación: significa que nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es alta.
	Moderada (⊕⊕⊕⊖)	<ul style="list-style-type: none"> • Cuando se usa para describir la certeza para cierto desenlace: significa que es probable que el verdadero efecto sea similar al efecto estimado. Para expresar esta certeza en los efectos de los desenlaces se utilizó el fraseo “probablemente se evitarán/causarán, incrementará/disminuirá, no modificará ...”. • Cuando se usa para describir la certeza para cierta recomendación: significa que nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es moderada.
	Baja (⊕⊕⊖⊖)	<ul style="list-style-type: none"> • Cuando se usa para describir la certeza para cierto desenlace: significa que el verdadero efecto podría ser sustancialmente diferente al efecto estimado. Para expresar esta certeza en los efectos de los desenlaces se utilizó el fraseo “posiblemente se evitarán/causarán, incrementará/disminuirá, no modificará ...”. • Cuando se usa para describir la certeza para cierta recomendación: significa que nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es baja.
	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)	<ul style="list-style-type: none"> • Cuando se usa para describir la certeza para cierto desenlace: significa que existe mucha incertidumbre sobre los efectos evaluados. Para expresar esta certeza en los efectos de los desenlaces se utilizó el fraseo “posiblemente se evitarán/causarán, incrementará/disminuirá... pero esto es incierto”. • Cuando se usa para describir la certeza para cierta recomendación: significa que nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es muy baja.
Fuerza de la recomendación	Recomendación fuerte (a favor o en contra)	El GEG considera que esta recomendación debe seguirse en todos o casi todos los casos, salvo excepciones puntuales y bien justificadas. En la formulación de la recomendación se usa el término “ recomendamos ”.
	Recomendación condicional (a favor o en contra)	El GEG considera que esta recomendación se seguirá en la mayoría de los casos, aunque podría ser oportuno no aplicarlas en algunos casos, siempre que esto sea justificado. En la formulación de la recomendación se usa el término “ sugerimos ”.

Formulación de buenas prácticas clínicas:

El GEG formuló buenas prácticas clínicas (BPC), usualmente en base a su experiencia clínica o a adopciones de otras guías o protocolos (Tabla 1).

Revisión por expertos externos:

La presente GPC fue revisada en reuniones con especialistas representantes de otras instituciones, tomadores de decisiones de EsSalud, y pacientes. Asimismo, su versión extensa fue enviada por vía electrónica a expertos externos para su revisión (mencionados en la sección de agradecimientos). Cuando fue pertinente, el GEG tuvo en cuenta los resultados de estas revisiones para modificar las recomendaciones finales.

Actualización de la GPC:

La presente GPC tiene una vigencia de tres años. Al acercarse al fin de este período, se procederá a realizar una RS de la literatura para su actualización, luego de la cual se decidirá si se actualiza la presente GPC o se procede a realizar una nueva versión.

VI. Desarrollo de recomendaciones

La presente GPC abordó 6 preguntas clínicas, en base a las cuales se formularon 11 recomendaciones (11 condicionales), 22 BPC, y 2 flujogramas (**Tabla 1, Figuras 1 y 2**).

A continuación, se expondrán las recomendaciones para cada pregunta clínica, así como un resumen del razonamiento seguido para llegar a cada recomendación. No se incluyó la justificación de las BPC, las cuales se pueden leer en el documento in-extenso.

Tratamiento farmacológico inicial en fase de inducción

Pregunta 1. En adultos con nefritis lúpica (NL) clase I a V no refractarios, ¿se debería iniciar la fase de inducción brindando glucocorticoides (GC) orales a dosis medias en lugar de dosis altas?

Subpoblación de adultos con NL clase III a V

Evidencia: En la búsqueda sistemática se encontró una RS (11), las cuales se eligió por tener calidad metodológica aceptable. A continuación se muestran los beneficios y daños de brindar - en combinación con inmunosupresores- GC a dosis medias (0.5 mg/día) en lugar de brindar GC a dosis altas (1 mg/día).

Beneficios: Posiblemente no modificaríamos la respuesta renal parcial. Además, posiblemente no modificaríamos la mortalidad, remisión respuesta renal completa ni la frecuencia de recaídas, pero esto es incierto. Sin embargo, una cohorte en adultos con NL sugiere que los GC orales a dosis medias podrían asociarse a un menor riesgo de toxicidad global y metabólica a un tiempo de seguimiento de 11.5 años. Cabe mencionar que este estudio tiene limitaciones y estos efectos tendría que confirmarse con estudios mejor diseñados (12).

Daños: Posiblemente no modificaríamos el riesgo de infección de cualquier tipo, infección por virus de Herpes Zoster, hipertensión arterial, ni de eventos adversos gastrointestinales, pero esto es incierto.

Recomendación: Los beneficios se consideraron pequeños (puesto que los GC a dosis bajas potencialmente sean más seguras a largo plazo) y los daños se consideraron triviales (puesto que posiblemente no haya diferencias en otros eventos adversos). Por ello, se emitió una recomendación a ***favor de la intervención***. Puesto que la certeza de evidencia fue muy baja, no se conocen los efectos en otros desenlaces importantes para los pacientes, y la aceptabilidad puede ser variable, esta recomendación fue ***condicional***.

Pregunta 2. En adultos con nefritis lúpica (NL) clase III a V no refractarios, ¿se debería brindar micofenolato mofetilo (MMF) en lugar de ciclofosfamida (CYC) endovenosa como terapia inicial de la fase de inducción?

Subpoblación de adultos con NL clase III a IV

Evidencia: En la búsqueda sistemática se encontraron tres RS (11, 13, 14), de las cuales se eligieron las que tuvieron búsquedas recientes, y mayor número de estudios incluidos (11, 13).

A continuación, se muestran los beneficios y daños de brindar -en combinación con GC- MMF a 1000 personas en lugar de CYC endovenosa.

Beneficios: Posiblemente evitaríamos 146 casos de infección de cualquier tipo (IC95%: -88 a -188), 166 casos de falla ovárica (IC95%: -128 a -187), 57 casos de leucopenia (IC95%: -17 a -78), 140 casos de alopecia (IC95%: -100 a -153), y 110 casos de eventos adversos gastrointestinales (IC95%: -61 a -144). Además, posiblemente causaríamos 225 casos más de respuesta renal parcial en población hispana (IC95%: +44 a +376) pero esto es incierto. En contraste, posiblemente no modificaríamos la mortalidad, la falla renal, respuesta renal completa, respuesta renal parcial, recaída renal, o el mantenimiento de la función renal estable.

Daños: Posiblemente no modificaríamos el riesgo de infección por virus Herpes Zoster e irregularidad menstrual pero esto es incierto.

Recomendación: Los beneficios se consideraron moderados (puesto que el tamaño del efecto sobre la respuesta renal parcial en hispanos y falla ovárica se sería importante. Además, los efectos sobre la alopecia, infección de cualquier tipo, leucopenia, y eventos adversos gastrointestinales importantes no serían despreciables) y los daños se consideraron triviales (puesto que el tamaño del efecto sobre la infección por virus Herpes Zoster e irregularidad menstrual posiblemente sean similares con el uso de ambas terapias y poco frecuentes). Por ello, se emitió una recomendación **a favor de la intervención**. Puesto que la certeza de evidencia fue baja, no se conocen los efectos en otros desenlaces importantes para los pacientes hispanos, y la aceptabilidad puede ser variable, esta recomendación fue **condicional**.

Subpoblación de adultos con NL clase V

Evidencia: En la búsqueda sistemática se encontró una RS (15), la cual se eligió por tener calidad metodológica aceptable. A continuación, se muestran los beneficios y daños de la comparación mencionada en esta pregunta.

Beneficios: Posiblemente causaríamos 225 casos más de respuesta renal parcial en población hispana (IC95%: +44 a +376) pero esto es incierto. En contraste, posiblemente no modificaríamos la mortalidad ni la respuesta renal completa pero esto es incierto.

Daños: Posiblemente no modificaríamos el riesgo de infección de cualquier tipo pero esto es incierto.

Recomendación: Los beneficios se consideraron pequeños (puesto que el tamaño del efecto sobre la respuesta renal parcial en hispanos no sería despreciable y es incierto si modifique la mortalidad o respuesta renal completa) y los daños se consideraron triviales (puesto que el tamaño del efecto sobre la infección de cualquier tipo posiblemente sea similar con el uso de ambas terapias). Por ello, se emitió una recomendación **a favor de la intervención**. Puesto que la certeza de evidencia fue muy baja, no se conocen los efectos en otros desenlaces importantes para los pacientes hispanos, y la aceptabilidad puede ser variable, esta recomendación fue **condicional**.

Pregunta 3. En adultos con nefritis lúpica (NL) clase III a V no refractarios, en quienes se decida iniciar la fase de inducción con ciclofosfamida (CYC) endovenosa, ¿se debería brindar CYC a dosis bajas en lugar de dosis altas?

Subpoblación de adultos con NL clase III a IV

Evidencia: En la búsqueda sistemática se encontraron tres RS (11, 16, 17), de las cuales se eligieron las que tuvieron calidad metodológica aceptable, búsquedas recientes, y mostraron los efectos para esta comparación (11, 16). A continuación, se muestran los beneficios y daños de brindar -en combinación con GC- CYC endovenosa a dosis bajas a 1000 personas en lugar de dosis altas.

Beneficios: Probablemente evitaríamos 73 casos menos de infección de cualquier tipo (IC95%: -6 a -124) y 121 casos menos de irregularidad menstrual (IC95%: -72 a -155). En contraste probablemente no modificaríamos la respuesta renal completa, respuesta renal parcial, y posiblemente no modificaríamos la mortalidad a 6 ni 12 meses, actividad de la enfermedad. Además, posiblemente no modificaríamos la mortalidad a 5-10 años, falla renal a 5-10 años, ni la recaída renal pero esto es incierto.

Daños: Probablemente no modificaríamos el riesgo de eventos adversos gastrointestinales y posiblemente no modificaríamos el riesgo de hematotoxicidad. Además, posiblemente no modificaríamos el riesgo de falla ovárica pero esto es incierto.

Recomendación: Los beneficios se consideraron pequeños (puesto que el tamaño de los efectos para evitar infecciones de cualquier tipo así como irregularidad menstrual, podrían ser importantes para un grupo de pacientes) y los daños se consideraron triviales (puesto que el tamaño del efecto sobre los eventos adversos gastrointestinales, hematotoxicidad y falla ovárica posiblemente sean similares con el uso de ambas dosis y poco frecuentes). Por ello, se emitió una recomendación **a favor de la intervención**. Puesto que la certeza de la evidencia fue baja y la aceptabilidad puede ser variable, esta recomendación fue **condicional**.

Subpoblación de adultos con NL clase V

Evidencia: En la búsqueda sistemática se encontró una RS (16), la cual se eligió por tener calidad metodológica aceptable. A continuación, se muestran los beneficios y daños de la comparación mencionada en esta pregunta.

Beneficios: Probablemente no modificaríamos la respuesta renal completa o parcial, y posiblemente no modificaríamos la actividad de la enfermedad. En adición, posiblemente no modificaríamos la recaída renal pero esto es incierto.

Daños: Posiblemente no modificaríamos el riesgo de infección de cualquier tipo, irregularidad menstrual, hematotoxicidad, ni de eventos adversos gastrointestinales pero esto es incierto.

Recomendación: Los beneficios se consideraron triviales (puesto que el tamaño de los efectos en la respuesta renal completa o parcial, recaída renal, y actividad de la enfermedad podrían ser similares entre las dosis) y los daños se consideraron triviales (puesto que el tamaño de los efectos en la infección de cualquier tipo, irregularidad menstrual, hematotoxicidad, y eventos adversos gastrointestinales podrían ser similares entre las dosis). Por ello, esta recomendación fue **a favor de ambas opciones**. Puesto que la certeza de evidencia fue muy baja, no se conocen los efectos en otros desenlaces críticos para la decisión, y la aceptabilidad de las terapias puede ser variable, esta recomendación fue **condicional**.

Pregunta 4. En adultos con nefritis lúpica (NL) clase III a V no refractarios, ¿se debería brindar tacrolimus (TAC) en lugar de los inmunosupresores convencionales [micofenolato mofetilo (MMF) o ciclofosfamida (CYC) endovenosa] como terapia inicial de la fase de inducción?

Subpoblación de adultos con NL clase III a IV

Evidencia: En la búsqueda sistemática se encontraron diez RS (11, 14, 18-25), de las cuales se eligieron las que tuvieron calidad metodológica aceptable, búsquedas recientes, e incluyeron la mayor cantidad de estudios (22) (11). A continuación, se muestran los beneficios y daños de brindar -en combinación con GC- TAC a 1000 personas en lugar de CYC endovenosa y en lugar de MMF.

Tacrolimus versus micofenolato mofetilo

Beneficios: Posiblemente evitaríamos 157 casos de infección por virus Herpes Zoster (IC95%: -70 a -179) pero esto es incierto. En contraste, posiblemente no modificaríamos la mortalidad, falla renal (estadio G5), respuesta renal completa o parcial, respuesta renal completa, respuesta renal parcial, función renal estable ni la actividad de la enfermedad pero esto es incierto.

Daños: Posiblemente causemos 200 casos más de recaída renal (IC95%: +33 a +436) pero esto es incierto. En contraste, posiblemente no modificaríamos el riesgo de nefrotoxicidad, infección de cualquier tipo, irregularidad menstrual, leucopenia ni alopecia pero esto es incierto.

Recomendación: los beneficios se consideraron pequeños (puesto que la cantidad de casos que se evitarían de infección por virus Herpes Zoster no sería despreciable) y los daños se consideraron moderados (puesto que la cantidad de casos de recaída renal sería considerable y las consecuencias serían importantes). Por ello, se emitió una recomendación ***a favor del control***. Puesto que la certeza de la evidencia fue muy baja y puede haber casos especiales en los que el médico tratante considere iniciar con esta terapia, esta recomendación fue ***condicional***.

Tacrolimus versus ciclofosfamida

Beneficios: Posiblemente causemos 18 casos más de respuesta renal completa o parcial (IC95%: +18 a +192) pero esto es incierto. En contraste, posiblemente no modificaríamos la mortalidad, respuesta renal completa ni parcial (evaluados individualmente), ni la función renal estable pero esto es incierto.

Daños: Posiblemente no modificaríamos el riesgo de duplicación de la creatinina sérica, infección de cualquier tipo, infección por virus Herpes Zoster, falla ovárica, irregularidad menstrual, leucopenia, alopecia ni eventos adversos gastrointestinales pero esto es incierto.

Recomendación: Los beneficios se consideraron triviales (puesto que el efecto encontrado fue en la respuesta renal completa o parcial, el cual es un desenlace compuesto con un tamaño del efecto que no se consideró importante, y que no evidenció beneficios al ser evaluado individualmente con evidencia más robusta) y los daños se consideraron triviales (puesto que los riesgos de los eventos adversos posiblemente sean similares con el uso de ambas terapias). Por ello, se emitió una recomendación ***a favor de ambas opciones***. Puesto que la certeza de la evidencia fue muy baja, no se conocen los efectos en otros desenlaces críticos para la decisión, y la aceptabilidad puede ser variable, esta recomendación fue ***condicional***.

Subpoblación de adultos con NL clase V

Evidencia: En la búsqueda sistemática no se encontraron RS. Se realizó una búsqueda de ECA, en la cual se encontraron dos ECA (26, 27) que fueron meta-analizados. A continuación, se muestran los beneficios y daños de brinda -en combinación con GC- TAC a 1000 personas en lugar de MMF (los ECA no evaluaron la comparación con CYC endovenosa).

Beneficios: Posiblemente evitaríamos 139 casos de infección por virus Herpes Zoster (IC95%: -56 a -168) pero esto es incierto. En contraste, posiblemente, no modificaríamos la mortalidad, falla renal (estadio G5), respuesta renal completa o parcial, respuesta renal completa, respuesta renal parcial ni la actividad de la enfermedad pero esto es incierto.

Daños: Posiblemente causaríamos 200 casos más de recaída renal (IC95%: +33 a +436) y tanto el riesgo de nefrotoxicidad como de tremor tendería a incrementarse pero esto es incierto. En contraste, posiblemente no modificaríamos el riesgo de infección de cualquier tipo, leucopenia, alopecia, evento adverso gastrointestinal, cefalea, tinnitus, ni calambre pero esto es incierto.

Recomendación: los beneficios se consideraron pequeños (puesto que la cantidad de casos de infección por virus Herpes Zoster no sería despreciable) y los daños se consideraron moderados (puesto que la cantidad de casos de recaída renal sería considerable y las consecuencias serían importantes. Además, posiblemente el riesgo de nefrotoxicidad y tremor tienda a ser mayor). Por ello, se emitió una recomendación **a favor del control**. Puesto que la certeza de la evidencia fue muy baja, no se conocen los efectos sobre otros desenlaces importantes, y puede haber casos especiales en los que el médico tratante considere iniciar con esta terapia, esta recomendación fue **condicional**.

Pregunta 5. En adultos con nefritis lúpica (NL) clase III a V no refractarios, ¿se debería brindar terapia combinada de tacrolimus (TAC) más micofenolato mofetilo (MMF) [terapia multitarget] en lugar de monoterapia con ciclofosfamida (CYC) endovenosa como terapia inicial de la fase de inducción?

Subpoblación de adultos con NL clase III a IV

Evidencia: En la búsqueda sistemática se encontraron ocho RS (11, 14, 21, 24, 28-31), de las cuales se eligieron las que tuvieron calidad metodológica aceptable, búsqueda reciente, e incluyeron mayor número de estudios (11, 30, 31). A continuación, se muestran los beneficios y daños de brinda -en combinación con GC- TAC más MMF (multitarget) a 1000 personas en lugar de CYC endovenosa.

Beneficios: Posiblemente causaríamos 255 casos más de respuesta renal completa (IC95%: +165 a +360), 221 casos más de mantención de la función renal estable (IC95%: +113 a +357), evitaríamos 62 casos de leucopenia (IC95%: -34 a -76), y 110 casos de eventos adversos gastrointestinales (IC95%: -65 a -142). Además, posiblemente evitaríamos 43 casos de irregularidad menstrual (IC95%: -11 a -57) pero esto es incierto. En contraste, posiblemente no modificaríamos la respuesta renal parcial y la disminución del puntaje de actividad de la enfermedad posiblemente no se clínicamente importante (punto de corte de -4.0 puntos) (32).

Daños: Posiblemente causaríamos 44 casos más de hipertensión arterial (IC95%: +8 a +124). En contraste, posiblemente no modificaríamos el riesgo de infección de cualquier tipo, infección

por virus de Herpes Zoster e hipertensión arterial. Además, posiblemente no modificaríamos el riesgo de duplicación de la creatinina sérica y alopecia pero esto es incierto.

Recomendación: Los beneficios se consideraron moderados (puesto que el tamaño del efecto sobre la de respuesta renal completa y función renal estable se consideró importante, y el tamaño de los efectos sobre la leucopenia e irregularidad menstrual no serían despreciables) y los daños se consideraron pequeños (puesto que el tamaño del efecto sobre la hipertensión arterial no sería importante y, en caso ocurriera, sería manejable). Por ello, se emitió una recomendación **a favor de la intervención**. Puesto que la certeza de la evidencia fue baja, no se conocen los efectos en otros desenlaces importantes, y la aceptabilidad puede ser variable, esta recomendación fue **condicional**.

Subpoblación de adultos con NL clase V

Evidencia: En la búsqueda sistemática se encontró una RS (30), la cual se eligió por tener calidad metodológica aceptable. A continuación, se muestran los beneficios y daños de la comparación mencionada en esta pregunta.

Beneficios: Posiblemente causaríamos 272 casos más de respuesta renal completa (IC95%: +122 a +486). En contraste, posiblemente no modifiquemos la respuesta renal parcial pero esto es incierto.

Daños: Posiblemente no modificaríamos el riesgo de duplicación de la creatinina sérica, infección por virus de Herpes Zoster, irregularidad menstrual, leucopenia, hipertensión arterial, alopecia, y eventos adversos gastrointestinales pero esto es incierto.

Recomendación: Los beneficios se consideraron moderados (puesto que el tamaño del efecto sobre la de respuesta renal completa y función renal estable se consideró importante) y los daños se consideraron triviales (puesto que los riesgos posiblemente sean similares con el uso de ambas terapias y relativamente infrecuentes). Por ello, se emitió una recomendación ***a favor de la intervención***. Puesto que la certeza de la evidencia fue muy baja, no se conocen los efectos en otros desenlaces críticos para la decisión, y la aceptabilidad puede ser variable, esta recomendación fue ***condicional***.

Tratamiento farmacológico inicial en fase de mantenimiento

Pregunta 6. En adultos con nefritis lúpica (NL) clase I a V no refractarios, ¿se debería brindar micofenolato mofetilo (MMF) en lugar azatioprina (AZA) como terapia inicial de la fase de mantenimiento?

Evidencia: En la búsqueda sistemática se encontraron diez (11, 13, 29, 33-39), de las cuales se eligieron las de calidad metodológica aceptable, búsqueda más reciente, y que incluyeron mayor número de estudios. A continuación, se muestran los beneficios y daños de brinda -en combinación con GC- MMF a 1000 personas en lugar de AZA.

Beneficios: Posiblemente evitaríamos 92 casos menos de irregularidad menstrual (IC95%: -116 a -28) y 95 casos menos de leucopenia (IC95%: -68 a -106). Además, posiblemente la discontinuación del tratamiento sea menor pero esto es incierto. En contraste, posiblemente no modificaríamos la mortalidad, falla renal ni el riesgo de recaída renal pero esto es incierto.

Daños: Posiblemente no modificaríamos el riesgo de duplicación de la creatinina sérica, infección de cualquier tipo, infección por virus Herpes Zoster, falla ovárica, alopecia, ni eventos adversos gastrointestinales pero esto es incierto.

Recomendación: Los beneficios se consideraron pequeños (puesto que el tamaño del efecto sobre leucopenia, amenorrea y discontinuación del tratamiento no serían despreciables) y los daños se consideraron triviales (puesto que los riesgos posiblemente sean similares con el uso de ambas terapias y relativamente infrecuentes y/o manejables). Por ello, se emitió una recomendación ***a favor de la intervención***. Puesto que la certeza de la evidencia fue muy baja, los costos pueden ser aceptables en casos especiales y la aceptabilidad puede ser variable, esta recomendación fue ***condicional***.

VII. Referencias

1. Anders HJ, Saxena R, Zhao MH, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. *Nature reviews Disease primers*. 2020;6(1):7.
2. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nature reviews Disease primers*. 2016;2:16039.
3. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney international*. 2004;65(2):521-30.
4. 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). *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(11):1549-57.
5. Chen YE, Korbet SM, Katz RS, Schwartz MM, Lewis EJ. Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008;3(1):46-53.
6. Moroni G, Quaglini S, Gallelli B, Banfi G, Messa P, Ponticelli C. The long-term outcome of 93 patients with proliferative lupus nephritis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2007;22(9):2531-9.
7. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj*. 2017;358:j4008.
8. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):726-35.
9. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *bmj*. 2016;353:i2016.
10. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *bmj*. 2016;353:i2089.
11. Tunnicliffe DJ, Palmer SC, Henderson L, Masson P, Craig JC, Tong A, et al. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018;6(6):Cd002922.
12. Ruiz-Irastorza G, Danza A, Perales I, Villar I, Garcia M, Delgado S, et al. Prednisone in lupus nephritis: how much is enough? *Autoimmunity reviews*. 2014;13(2):206-14.
13. Zhang H, Zhou M, Han X, Yang Y, Yu X. Mycophenolate mofetil in the treatment of Chinese patients with lupus nephritis: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine*. 2020;99(33):e21121.
14. Thong KM, Chan TM. Infectious complications in lupus nephritis treatment: a systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2019;28(3):334-46.
15. Tang KT, Tseng CH, Hsieh TY, Chen DY. Induction therapy for membranous lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. *International journal of rheumatic diseases*. 2018;21(6):1163-72.
16. Tian M, Song X, Dong L, Xin X, Dong J. Systematic evaluation of different doses of cyclophosphamide induction therapy for lupus nephritis. *Medicine*. 2017;96(51):e9408.

17. Bae SC, Lee YH. Comparative efficacy and safety of low-dose and high-dose cyclophosphamide as induction therapy for lupus nephritis: a network meta-analysis. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. 2019;78(5):467-73.
18. Deng J, Huo D, Wu Q, Yang Z, Liao Y. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing tacrolimus with intravenous cyclophosphamide in the induction treatment for lupus nephritis. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2012;227(4):281-8.
19. Tian SY, Feldman BM, Beyene J, Brown PE, Uleryk EM, Silverman ED. Immunosuppressive therapies for the induction treatment of proliferative lupus nephritis: a systematic review and network metaanalysis. *The Journal of rheumatology*. 2014;41(10):1998-2007.
20. Lee YH, Song GG. Relative efficacy and safety of tacrolimus, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide as induction therapy for lupus nephritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Lupus*. 2015;24(14):1520-8.
21. Hannah J, Casian A, D'Cruz D. Tacrolimus use in lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity reviews*. 2016;15(1):93-101.
22. Singh JA, Hossain A, Kotb A, Wells GA. Comparative effectiveness of immunosuppressive drugs and corticosteroids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. *Systematic reviews*. 2016;5(1):155.
23. Singh JA, Hossain A, Kotb A, Wells G. Risk of serious infections with immunosuppressive drugs and glucocorticoids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. *BMC medicine*. 2016;14(1):137.
24. Zhou T, Lin S, Yang S, Lin W. Efficacy and safety of tacrolimus in induction therapy of patients with lupus nephritis. *Drug design, development and therapy*. 2019;13:857-69.
25. Kostopoulou M, Fanouriakis A, Cheema K, Boletis J, Bertsias G, Jayne D, et al. Management of lupus nephritis: a systematic literature review informing the 2019 update of the joint EULAR and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations. *RMD open*. 2020;6(2).
26. Yap DY, Yu X, Chen XM, Lu F, Chen N, Li XW, et al. Pilot 24 month study to compare mycophenolate mofetil and tacrolimus in the treatment of membranous lupus nephritis with nephrotic syndrome. *Nephrology (Carlton, Vic)*. 2012;17(4):352-7.
27. Mok CC, Ying KY, Yim CW, Siu YP, Tong KH, To CH, et al. Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a randomised controlled trial and long-term follow-up. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(1):30-6.
28. Kraaij T, Bredewold OW, Trompet S, Huizinga TW, Rabelink TJ, de Craen AJ, et al. TAC-TIC use of tacrolimus-based regimens in lupus nephritis. *Lupus science & medicine*. 2016;3(1):e000169.
29. Palmer SC, Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, Mavridis D, Tonelli M, Johnson DW, et al. Induction and Maintenance Immunosuppression Treatment of Proliferative Lupus Nephritis: A Network Meta-analysis of Randomized Trials. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2017;70(3):324-36.
30. Deng J, Luo L, Zhu L, Xie H, xie H. Multitarget therapy versus intravenous cyclophosphamide in the induction treatment of lupus nephritis: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Turkish journal of medical sciences*. 2018;48(5):901-10.
31. Zhou T, Zhang X, Lin W, Lin S. Multitarget Therapy: An Effective and Safe Therapeutic Regimen for Lupus Nephritis. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences : a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe canadienne des sciences pharmaceutiques*. 2019;22(1):365-75.
32. Brunner HI, Higgins GC, Klein-Gitelman MS, Lapidus SK, Olson JC, Onel K, et al. Minimal clinically important differences of disease activity indices in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis care & research*. 2010;62(7):950-9.
33. Zhu B, Chen N, Lin Y, Ren H, Zhang W, Wang W, et al. Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized

- controlled trials. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2007;22(7):1933-42.
34. Feng L, Deng J, Huo DM, Wu QY, Liao YH. Mycophenolate mofetil versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis: a meta-analysis. *Nephrology (Carlton, Vic)*. 2013;18(2):104-10.
 35. Maneiro JR, Lopez-Canoa N, Salgado E, Gomez-Reino JJ. Maintenance therapy of lupus nephritis with mycophenolate or azathioprine: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2014;53(5):834-8.
 36. Tian SY, Feldman BM, Beyene J, Brown PE, Uleryk EM, Silverman ED. Immunosuppressive Therapies for the Maintenance Treatment of Proliferative Lupus Nephritis: A Systematic Review and Network Metaanalysis. *The Journal of rheumatology*. 2015;42(8):1392-400.
 37. Lee YH, Song GG. Comparative efficacy and safety of tacrolimus, mycophenolate mofetil, azathioprine, and cyclophosphamide as maintenance therapy for lupus nephritis : A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. 2017;76(10):904-12.
 38. Singh JA, Hossain A, Kotb A, Oliveira A, Mudano AS, Grossman J, et al. Treatments for Lupus Nephritis: A Systematic Review and Network Metaanalysis. *The Journal of rheumatology*. 2016;43(10):1801-15.
 39. Deng J, Xie H, Zhu L, Luo L, Xie H. Maintenance therapy for lupus nephritis with mycophenolate mofetil or azathioprine. A meta-analysis *Clinical nephrology*. 2019;91(3):172-9.



EsSalud

Domingo Cueto 120, Jesús María
Lima - Perú. Tel. 265-6000 / 265-7000