

Nefritis Lúpica: Una Revisión Sistemática de su Manejo

María Isabel Bojórquez Ortiz¹ e Izabel Paola Hernández Cabrera¹

¹Facultad de Medicina, Universidad Francisco Marroquín

Fecha de envío: 18/2/2024

Fecha de aceptación: 20/3/2024

Fecha de publicación: 31/5/2024

Citación: Bojórquez Ortiz, M.I., Hernández-Cabrera, I.P. Nefritis lúpica en adultos: una revisión sistemática de su manejo. *Rev. Fac. Med.*, 2024, Mayo; 2(1), III Época: 46-67

DOI: <https://doi.org/10.37345/23045329.v2i1.115>

Correo electrónico: mariabojoquez@ufm.edu

ISSN: 2304-5329 | 2304-5353



RESUMEN

Introducción: La nefritis lúpica (NL) es una complicación grave del lupus eritematoso sistémico (LES). Afecta principalmente a las mujeres y, en ellas, tiene una tasa de mortalidad seis veces mayor que la población general. La inmunopatología de la NL implica el depósito de complejos inmunes en los glomérulos y su clasificación histopatológica se basa en la biopsia renal. **Objetivos:** Evaluar la eficacia y la seguridad de los tratamientos disponibles para la NL en adultos e identificar las intervenciones emergentes para su manejo. **Métodos:** Se llevó a cabo una revisión sistemática según las directrices PRISMA, abarcando estudios publicados hasta enero de 2024. La búsqueda se realizó en PubMed, la biblioteca de Cochrane y Google Académico, con dos revisores encargados de la selección y extracción de datos, evaluando el riesgo de sesgo en los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) mediante la herramienta Cochrane. **Resultados:** Se revisaron 212 artículos, eliminando 31 duplicados y 35 por falta de relevancia. De los 146 restantes, se excluyeron aquellos con defectos en el diseño, objetivos o población inadecuados, quedaron finalmente 31 artículos que cumplían los criterios de inclusión, incluidos 21 estudios analíticos y 10 ECA. **Discusión:** Se recomienda el tratamiento inmunosupresor para NL clase III y IV, mientras que para NL clase I o II se evalúa el uso de glucocorticoides

con otros agentes inmunosupresores si hay síndrome nefrótico o proteinuria en rango nefrótico. En casos refractarios, terapias emergentes, como guselkumab, ofrecen nuevas perspectivas. Es crucial garantizar un cumplimiento adecuado al tratamiento para maximizar los resultados terapéuticos en estos casos. **Conclusiones:** Para el manejo de la NL, se resalta la importancia de reducir la proteinuria y se recomienda hidroxiclороquina (HCQ) para todos estos pacientes. Se sugieren diferentes tratamientos inmunosupresores según la clase de nefritis. La retirada segura de la inmunosupresión es un desafío, requiere de evaluación y seguimiento cercano para evitar riesgos de brotes renales.

Palabras clave: nefritis lúpica; belimumab; ciclofosfamida; hidroxiclороquina; inmunoglobulina intravenosa; tacrolimus.

Lupus Nephritis: A Systematic Review of Management

ABSTRACT

Introduction: Lupus nephritis (LN) is a serious complication of systemic lupus erythematosus (SLE). Primarily affecting women and carrying a six-fold higher mortality rate than the general population. LN's immunopathology involves immune complex deposition in the glomeruli, and its histopathological classification is primarily based on renal biopsy. **Objectives:** To assess the efficacy and safety of available treatments for LN in adults and identify emerging

interventions for its management. **Methods:** A systematic review was conducted following PRISMA guidelines, including studies published up to January 2024. Searches were conducted in PubMed, the Cochrane Library, and Google Scholar, with two reviewers responsible for selection and data extraction, assessing the risk of bias in randomized controlled trials (RCTs) using the Cochrane tool. **Results:** A total of 212 articles were reviewed, 31 duplicates and 35 deemed irrelevant were eliminated. From the remaining 146, those with design flaws, inappropriate objectives, or inadequate population were excluded, leaving 31 articles meeting inclusion criteria, including 21 analytical studies and 10 RCTs. **Discussion:** Immunosuppressive therapy is recommended for LN class III and IV, while for class I or II, glucocorticoids with other immunosuppressive agents are recommended if nephrotic syndrome or proteinuria in the nephrotic range is present. In refractory cases, emerging therapies, such as guselkumab, offer new perspectives. Ensuring adequate treatment adherence is crucial to maximize therapeutic outcomes in these cases. **Conclusions:** The importance of reducing proteinuria is emphasized in LN management, with hydroxychloroquine (HCQ) recommended for these patients. Different immunosuppressive treatments are suggested based on the class of nephritis. Safe withdrawal of immunosuppression poses a challenge, requiring close evaluation and monitoring to avoid risks of renal flares.

Keywords: lupus nephritis; belimumab; cyclophosphamide; hydroxychloroquine; intravenous immunoglobulin; tacrolimus.

INTRODUCCIÓN

El LES es una enfermedad autoinmune crónica cuya respuesta inmunológica aberrante desencadena una inflamación multiorgánica que se presenta a través de un amplio espectro de manifestaciones clínicas.⁽⁷⁾ Una de las complicaciones más graves es la NL. Los síntomas de la NL pueden variar desde leves, con una función renal preservada, hasta graves, con proteinuria, hematuria, edema, hipertensión arterial y disminución progresiva de la función renal. Ocurre aproximadamente en el 20-65 % de las personas diagnosticadas con LES.⁽²⁾ Afecta predominantemente al sexo femenino, con una proporción de 3:1 entre mujeres y hombres.⁽²⁾ En general, se estima que los pacientes con NL tienen una tasa de mortalidad seis veces mayor que la población general.⁽²⁾

En 2021, la NL tuvo una distribución mundial de 30.9 por cada 100 000 habitantes; es importante considerar su variabilidad según la etnia y la región geográfica.⁽⁷⁻¹⁰⁾ En un estudio epidemiológico de Barranquilla, Colombia, se encontró que la mayoría de la población estudiada eran mujeres (96 %), con mayor representación en grupos de edad menores de 21 años (27.3 %) y de 34 a 45 años (27.3 %).⁽¹¹⁾ En otro estudio sobre la caracterización del paciente con NL en Santander, Colombia, se observó que la edad promedio de diagnóstico fue a los 36 años, se destaca la clase histopatológica IV como la más común; además, la terapia de mantenimiento más frecuente fue el uso exclusivo de corticoesteroides (36 %), seguido de corticoesteroides y micofenolato (29 %).⁽¹²⁾ Mientras, en México, un estudio retrospectivo evidenció una larga evolución de la NL

(13.1 ± 28.1 meses); la nefropatía clase IV es la más frecuente (79 %); además, se reportó que el 10 % de la población necesitó terapia dialítica a los 12 meses.⁽¹²⁾

En Guatemala, aún no se han realizado estudios sobre la prevalencia de NL. Sin embargo, al hacer un cálculo basado en la prevalencia mundial de NL en el 2021, considerando la población nacional total para ese mismo año (17 109 740), se estima una prevalencia aproximada de 5535 casos por cada 100 000 habitantes.⁽¹⁴⁾ En una investigación sobre la caracterización del paciente con NL en el Hospital General San Juan de Dios, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y clínicas privadas de reumatología, se observó una mayor incidencia en mujeres en edad reproductiva (15-30 años) y de etnia no indígena; el tratamiento más común incluyó esteroides orales, ciclofosfamida (CIC) intravenosa e HCQ, y la recaída se presentó en el 37 % de los casos.⁽¹⁵⁾ En un estudio de cohorte retrospectivo realizado en el Hospital General San Juan de Dios, ocupó el segundo lugar entre las glomerulopatías más frecuentes.⁽¹⁶⁾

La inmunopatología de la NL es mediada por el depósito de complejos inmunes de IgM, IgA e IgG (figura 1). Según la duración y la gravedad de la NL, los complejos inmunes se pueden depositar en el mesangio o en los espacios subendotelial y/o subepitelial. En el 2004, la Sociedad Internacional de Nefrología y Sociedad de Patología Renal desarrolló la clasificación de NL (tabla 1),^(17,18) basándose principalmente en la biopsia renal. Para un análisis patológico preciso, la biopsia debe incluir al menos 10 glomérulos para el análisis microscópico convencional.⁽¹⁸⁾ La inmunofluorescencia es esencial y debe

incluir tinción para diversos componentes, como los isotipos de IgG, IgA e IgM, cadenas ligeras *kappa* y *lambda*, y los componentes del complemento C3 y C1q.^(18,19) Además, es común que los pacientes experimenten cambios en la clasificación histopatológica a medida que progresa la enfermedad e, incluso, pueden presentar la coexistencia de dos clases histopatológicas al mismo tiempo.^(18,19)

El manejo de la NL es particularmente desafiante. Los agentes terapéuticos empleados actualmente no han contribuido significativamente a mejorar la mortalidad ocasionada por la NL.⁽²⁾ Aunque el uso prolongado de agentes inmunosupresores puede tener efectos secundarios graves, tales como las infecciones, los beneficios terapéuticos superan los riesgos. Una educación adecuada para el paciente puede ayudar a controlar y prevenir muchos de estos efectos secundarios. Es fundamental que el paciente comprenda su condición y la medicación recetada para garantizar el éxito del tratamiento. La gravedad de la NL y, por ende, la elección del tratamiento, no solo se basa en la lesión renal, sino también en las comorbilidades asociadas. Cada brote de NL ocasiona una pérdida irreversible de nefronas, lo que reduce significativamente la función renal a lo largo del tiempo. En consecuencia, los objetivos del tratamiento de la NL deben centrarse en inducir y mantener una respuesta renal completa para prevenir nuevos brotes y una mayor pérdida de nefronas.^(4,5,19) En esta revisión sistemática de la literatura médica, se exponen las áreas de investigación en la búsqueda de tratamientos más efectivos y seguros para el tratamiento de la NL.

Figura 1: Inmunopatología de NL ^(1,4,7)

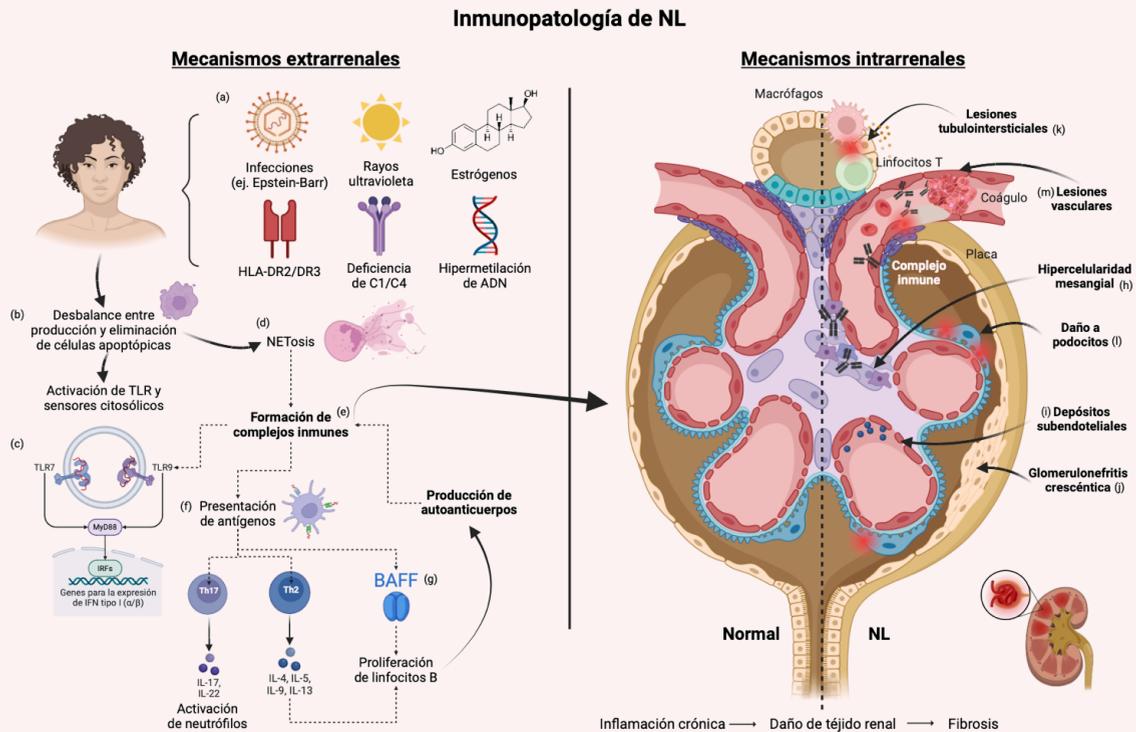


Fig 1. El desarrollo de la NL implica mecanismos extrarrenales e intrarrenales. **Mecanismos extrarrenales:** La presencia de factores de riesgo^(a) puede desencadenar un desbalance entre la producción y la eliminación de células apoptóticas.^(b) Esto resulta en la activación de receptores tipo Toll (TLR) 7 y 9, lo cual genera una respuesta antiviral en la cual se libera interferón (IFN) tipo I.^(c) Los neutrófilos liberan trampas extracelulares (NETosis)^(d) que, al unirse con autoanticuerpos circulantes, forman complejos inmunes.^(e) Los complejos inmunes pueden actuar como antígenos,^(f) lo que desencadena una respuesta autoinmune adaptativa que resulta en activación de neutrófilos y producción del factor activador de linfocitos B (BAFF).^(g) **Mecanismos intrarrenales:** Los autoanticuerpos circulantes se depositan en los riñones. Esto desencadena una respuesta inflamatoria caracterizada por cambios glomerulares, como hiperplasia mesangial^(h) y la formación de depósitos subendoteliales.⁽ⁱ⁾ Estos depósitos pueden desencadenar una glomerulonefritis crónica.^(j) Además, se observan lesiones tubulointersticiales^(k) e infiltración inflamatoria que ocasiona daño a podocitos.^(l) También se pueden observar cambios vasculares,^(m) como vasculitis y trombosis. Figura creada por los autores en el sitio web de BioRender.com

Tabla 1: Clasificación histopatológica de la NL ^(4,5)

Clase	Definición	Hallazgos histopatológicos	Hallazgos clínicos o serológicos
I	NL mesangial mínima	MO ^a : normal MEI ^b : depósito inmune mesangial	UA ^c : normal o proteinuria mínima
II	NL mesangial proliferativa	MO: hiper celularidad mesangial pura o expansión de la matriz mesangial con depósito inmune mesangial MEI: posibles depósitos inmune mesangiales con pocos depósitos inmunes en espacios subepiteliales o subendoteliales	UA: hematuria microscópica o proteinuria mínima
III	NL focal	MO: activo o inactivo con afectación focal, segmentaria o global que afecta <50 % de los glomérulos MEI: depósitos inmunes mesangiales y subendoteliales	Hipertensión arterial, síndrome nefrótico y/o disminución de la TFG ^d
IV	NL difusa	MO: activo o inactivo con afectación difusa, segmentaria o global que afecta >50 % de los glomérulos A. <u>Segmentario difuso (IV-S)</u> : los glomérulos afectados tienen lesiones segmentarias B. <u>Global difuso (IV-G)</u> : los glomérulos afectados tienen lesiones segmentarias y muestran bucles de cables MEI: depósitos inmunes subendoteliales	Hipertensión arterial, síndrome nefrótico, disminución de la TFG, hematuria, hipocomplementemia (C3), y aumento de <i>anti-dsDNA</i> ^e
V	NL membranosa	MO: membrana basal glomerular engrosada de manera difusa, sin infiltrado inflamatorio. Puede mostrar depósitos subepiteliales y picos de la membrana basal en tinciones específicas, como plata y tricrómico. MEI: depósitos inmunes subepiteliales e intramembranosos	Síndrome nefrótico, hematuria microscópica, hipertensión arterial y creatinina en rango normal o elevada
VI	NL esclerótica avanzada	MO: esclerosis glomerular avanzada que afecta ≥ 90 % de los glomérulos, con atrofia tubular y fibrosis intersticial	Proteinuria, síndrome nefrótico, edema, hipertensión arterial, y creatinina elevada.

Nota: MO^a: *microscopía óptica*; MEI^b: *microscopía electrónica de inmunofluorescencia*; UA^c: *uroanálisis*; TFG^d: *tasa de filtrado glomerular*; *anti-dsDNA*^e: *anticuerpos anti-ADN de doble cadena*

METODOLOGÍA

La revisión sistemática fue desarrollada según las pautas PRISMA.⁽²⁰⁾ Los criterios de inclusión fueron: (1) Revisiones sistemáticas, metaanálisis y/o ECA, (2) publicaciones en español o inglés, y (3) que evaluaron el manejo de adultos, hombres y mujeres no embarazadas, diagnosticados con NL, incluidas

las intervenciones terapéuticas y pautas de respuesta al tratamiento. Los criterios de exclusión fueron: (1) estudios observacionales, reportes de casos, reseñas narrativas no sistemáticas, estudios preclínicos o artículos de opinión, (2) literatura gris, y (3) publicaciones realizadas antes del año 2016.

Figura 2. Diagrama de flujo PRISMA⁽²⁰⁾

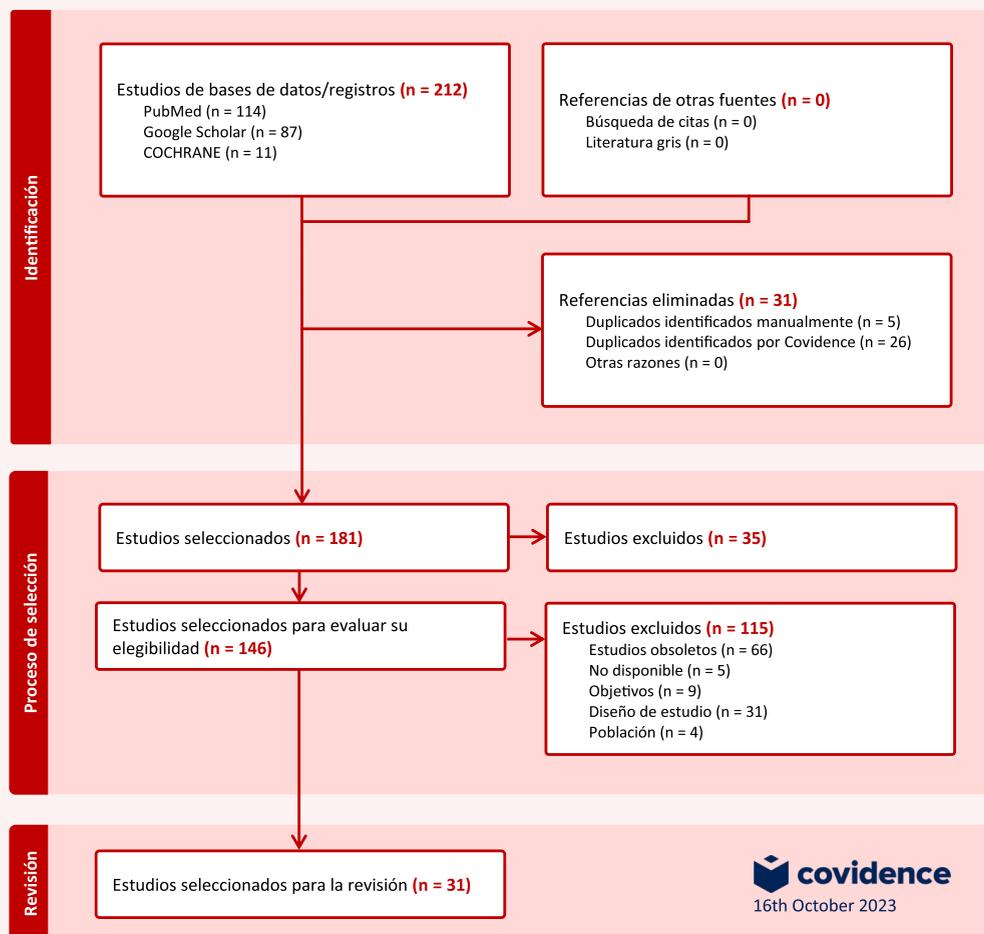


Fig 2. Diagrama de flujo demostrando la selección de artículos según las directrices PRISMA.

La búsqueda de artículos o estudios se realizó en PubMed, biblioteca de Cochrane, y Google Académico; se incluyeron las publicaciones realizadas hasta el 9 de enero de 2024. Dos revisores (MB, IH) examinaron los títulos y los resúmenes de los artículos. Las publicaciones que fueron seleccionadas dos veces se incluyeron para la extracción

de datos, y se realizó un diagrama de flujo PRISMA (figura 2). Se desarrolló un proceso estandarizado de extracción de datos para recuperar la información de cada artículo (anexo 1 y 2). Para los ECA, se evaluó el riesgo de sesgo según la herramienta Cochrane (figura 3).⁽²¹⁾

Figura 3. Rob2 de ensayos clínicos aleatorizados⁽²¹⁾

Study ID	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Fregoso, A. Y., et al., 2021	-	+	+	-	-	-	+
Fu, Q., et al., 2022	-	+	+	+	-	-	!
Yu, X., et al., 2023	+	+	+	+	+	!	-
Zheng, Z., et al., 2022	+	+	+	+	-	-	
Mok, C. C., et al., 2020	+	!	+	-	!	-	D1 Randomisation process
Chiche, N. J., et al., 2022	-	+	+	+	!	-	D2 Deviations from the intended interventions
Furie, R., et al., 2022	+	+	+	+	+	+	D3 Missing outcome data
Furie, R., et al., 2020	+	+	+	+	+	+	D4 Measurement of the outcome
Rovin, B., et al., 2019	+	+	+	+	+	+	D5 Selection of the reported result
Rovin, B., et al., 2021	+	+	+	+	!	!	

Fig. 3: Se evaluaron 5 dominios (aleatorización, enmascaramiento, resultados incompletos, medición del objetivo y reporte selectivo). 5 estudios presentaron un alto riesgo de sesgo, debido a la falta de aleatorización, mediciones subjetivas del objetivo principal y el reporte selectivo de resultados.

RESULTADOS

Se identificaron 212 artículos (114 de Pubmed, 87 de Google Académico y 11 de Cochrane). Se eliminaron duplicados identificados a través de la plataforma de Covidence (n = 26) y de manera manual (n = 5). De los 181 artículos seleccionados, se excluyeron aquellos cuyo título no tuviera relevancia

con la investigación (n = 35). De los 146 estudios escogidos para evaluar elegibilidad, se excluyeron los artículos obsoletos (n = 66), con diseño inadecuado (n = 31), objetivos inadecuados (n = 9), no disponibles (n = 5) y/o población inadecuada (n = 4). 31 artículos fueron incluidos en la revisión final: 21 artículos analíticos y 10 ECA.

Se revisaron 21 artículos analíticos, incluidas 10 revisiones sistemáticas con metaanálisis, 6 revisiones sistemáticas, 4 metaanálisis y 1 un análisis integrado de ECA (anexo 1). 4 estudios se centraron en la evaluación de la eficacia y la seguridad del tratamiento estándar en cualquier clase de NL,⁽²²⁻²⁵⁾ mientras que 3 estudios evaluaron la eficacia y la seguridad de varios agentes biológicos en NL.⁽²⁵⁻²⁷⁾ Otros 2 estudios se centraron en el tratamiento estándar de NL proliferativa y un estudio de NL membranosas.^(28,29) Además, 11 estudios se basaron en tratamientos específicos, como tacrolimus (TAC) (n = 2),^(30,31) CIC (n = 3),⁽³²⁻³⁴⁾ rituximab (RTX) (n = 2),^(35,36) belimumab (BL) (n = 2),^(37,38) inmunoglobulina intravenosa (IgIV) (n = 1),⁽³⁹⁾ y voclosporina (VC) (n = 1).⁽⁴⁰⁾

Se revisaron 10 ECA (anexo 2). 3 estudios fueron de fase III, 2 de fase II y uno de fase IV; el resto de los estudios no especificaron ninguna fase. 5 estudios fueron doble ciego y 5 estudios fueron abiertos. Solo 9 estudios tuvieron un grupo control. Todos presentaron como criterio de inclusión el diagnóstico de LES según los criterios del Colegio Americano de Reumatología (en sus siglas en inglés, ACR), el diagnóstico de NL confirmado por biopsia renal, y NL activa según la relación proteína-creatinina en orina y el sedimento urinario activo. Con respecto a los criterios de exclusión, la mayoría de los estudios incluyeron el tratamiento previo con algún agente inmunosupresor, así como cualquier condición médica en la que estuviera contraindicado el tratamiento específico.

Las intervenciones realizadas en los ECA variaron según la clase de NL en investigación; 8 estudios evaluaron a pacientes con NL clase III, III+V, IV, IV+V y V. De los 8

estudios, en 2 la inducción fue con la VC vs. la terapia estándar (micofenolato de mofetilo [MMF] con esteroides orales);^(41,42) en otros 2 la inducción fue con el TAC vs. la terapia estándar (BL + esteroides orales);^(43,44) en 2 la inducción fue con el BL vs. la terapia estándar (MMF/CIC + esteroides orales);^(45,46) uno solo evaluó el mantenimiento con el BL vs. la terapia estándar (CIC + RTX);⁽⁴⁷⁾ y otro evaluó el mantenimiento con la leflunomida (LF) vs. la terapia estándar (azatioprina [AZA]).⁽⁴⁸⁾ Solo 2 estudios evaluaron a pacientes con NL clase II; uno evaluó la inducción con obinutuzumab vs. placebo⁽⁴⁹⁾ y otro la continuación vs. la discontinuación gradual de la terapia de mantenimiento.⁽⁶⁾

La mayoría de los objetivos primarios de los ECA se centraron en evaluar la seguridad y la eficacia del medicamento, determinado por el reporte de efectos adversos y por la respuesta renal parcial o completa (dada por la reducción de la proteinuria y la preservación de la función renal). De acuerdo con la herramienta del riesgo de sesgo de Cochrane (figura 3),⁽²¹⁾ se evaluaron 5 dominios (aleatorización, enmascaramiento, resultados incompletos, medición del objetivo y reporte selectivo). 5 estudios presentaron un alto riesgo de sesgo, debido a la falta de aleatorización, mediciones subjetivas del objetivo principal y el reporte selectivo de resultados. En contraste, 3 estudios mostraron un bajo riesgo de sesgo al emplear aleatorización, enmascaramiento y presentar resultados completos. 2 estudios generaron algunas preocupaciones sobre el riesgo de sesgo, debido al reporte selectivo de los resultados.

DISCUSIÓN

Se investigó el manejo de la NL en adultos, hombres y mujeres no embarazadas, abordando tanto intervenciones terapéuticas estándar como emergentes, así como pautas de respuesta al tratamiento. En general, las revisiones sistemáticas indican que el tratamiento debe apuntar a reducir la proteinuria al menos en un 25 % a los 3 meses, en un 50 % a los 6 meses y lograr una respuesta renal completa (<500-700 mg/día) a los 12 meses. La evidencia de calidad alta respalda el uso de tratamiento inmunosupresor para la NL clase III y IV, y la evidencia de calidad moderada respalda el uso de tratamiento inmunosupresor para la clase V con proteinuria en rango nefrótico.⁽²⁴⁾ Cabe mencionar que los esteroides son fundamentales en el control de la NL, siendo parte esencial del tratamiento inmunosupresor para esta condición. En la enfermedad renal en etapa terminal, se pueden utilizar todos los métodos de tratamiento de reemplazo renal, el trasplante es el más favorable.^(1,24)

Según la última actualización de *KDIGO* (en inglés, *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) sobre el manejo de NL, se recomienda que todos los pacientes reciban tratamiento con HCQ o un antipalúdico equivalente, a menos que esté contraindicado.⁽¹⁾ Para NL clase I o II, se evalúa la podocitopatía lúpica y se considera el tratamiento inmunosupresor con glucocorticoides y otro agente inmunosupresor, como MMF o CIC, en caso de presentar síndrome nefrótico, proteinuria en rango nefrótico o manifestaciones extrarrenales. El tratamiento habitual consiste en prednisolona oral de 1 mg/kg una vez al día (dosis máxima de 80 mg) de uno a cuatro

meses, seguido de una reducción gradual después de lograr la remisión.⁽¹⁾

Con respecto a los estudios, para la inducción, en comparación con la CIC, el MMF puede haber aumentado la remisión completa de la enfermedad (RR 1.17; IC del 95 % 0.97-1.42);⁽²⁸⁾ además, el MMF probablemente se asocia con una disminución de la alopecia (RR 0.29; IC del 95 % 0.19-0.46) y un aumento de la diarrea (RR 2.42, IC del 95 % 1.64-3.58).⁽²⁸⁾ El MMF + TAC aumentó la remisión completa de la enfermedad (RR 2.38; IC del 95 % 1.07-5.30);⁽²⁸⁾ sin embargo, los efectos sobre alopecia, diarrea, insuficiencia ovárica e infecciones graves siguen siendo inciertos.⁽²⁸⁾ Para el mantenimiento, en comparación con MMF, la recaída de la enfermedad aumenta con AZA (RR 1.75; IC del 95 % 1.20-2.55).⁽²⁸⁾ La ciclosporina (CsA) y TAC fueron igualmente efectivos que CIC, MMF y AZT para la inducción y mantenimiento; además, estos fueron más seguros que CIC, con tasas más bajas de leucopenia, infección y trastornos menstruales.⁽²⁸⁾ Un ECA evaluó la eficacia del obinutuzumab (1000 mg IV día 1 y semanas 2, 24 y 26) vs. placebo y esteroides IV.⁽⁴⁹⁾ En la inducción, se determinó que el grupo con obinutuzumab obtuvo una mayor respuesta renal completa y parcial (35 % vs. 23 %).⁽⁴⁹⁾ Además, evidenció una depleción eficaz de células B sin aumentar la incidencia de eventos adversos.

Según la última actualización de *KDIGO*, para NL clase III o IV, se recomiendan glucocorticoides (prednisona 0.5-1 g/kg/día PO por 6 semanas y reducir gradualmente de 5 mg/día) con MMF (750-1000 mg PO cada 12 horas), CIC (500 mg IV cada 2 semanas por 6 dosis o 500-1000 mg/m² IV mensual por 6 dosis), BL, o combinaciones según

la gravedad. El mantenimiento implica el uso continuo de MMF (0.5-3 g/día, 1 g PO cada 12 horas, o 1-2 g/día) o AZA (2 mg/kg/día PO) después de la terapia inicial.⁽¹⁾ Se reduce gradualmente la dosis de glucocorticoides, y la duración total de la inmunosupresión inicial y de mantenimiento es al menos de 36 meses. Para NL clase V, se monitorea la proteinuria y se manejan complicaciones como trombosis, dislipidemia y edema. Se recomienda controlar la presión arterial con el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, así como considerar implementar la terapia inmunosupresora.⁽¹⁾ Con respecto a los estudios, cabe mencionar que el MMF mostró una tasa de recaída y de leucopenia más baja en comparación con la AZA.⁽²³⁾ Sin embargo, se observó un riesgo significativamente menor de enfermedad renal terminal con CIC + AZA (OR 0.18; IC del 95 % 0.05–0.57).⁽²²⁾

Con respecto a la continuación vs. la discontinuación gradual de la terapia inmunosupresora de mantenimiento, un ECA determinó que, después de 2-3 años, la interrupción demostró ser no inferior a la continuación del tratamiento para prevenir recaídas.⁽⁶⁾ Sin embargo, la interrupción se asoció con un mayor riesgo de exacerbaciones del LES.⁽⁶⁾ Los autores concluyen que el desafío radica en discernir qué pacientes pueden suspender de manera segura la terapia inmunosupresora. Se han propuesto varios factores predictivos de recaída renal, como el puntaje SLEDAI, niveles del complemento C3, recuento de linfocitos, niveles de albúmina sérica y hemoglobina. Sin embargo, es importante considerar que, a pesar de estos hallazgos, seguir la terapia inmunosupresora

sigue siendo una recomendación significativa para evitar recaídas renales.^(1,19)

En la última actualización sobre el perfil de eficacia y seguridad de la VC, en comparación con el grupo control, se demostró una mayor respuesta renal completa al año (43.7 % vs. 23.3 %; IC del 95 % 1.88-4.05; $p < 0.0001$).⁽⁴⁰⁾ Además, la incidencia de eventos adversos, tales como neumonía o trastornos gastrointestinales, fue similar en ambos grupos (91.4 % vs. 87.2 %).⁽⁴⁰⁾ En un ECA de fase II, donde se utilizaron distintas dosis de VC (23.7 mg o 39.5 mg, dos veces al día), se reportaron más eventos adversos y muertes en el grupo de dosis baja (1.1 %, 2.3 % y 11.2 %).⁽⁴²⁾ En un ECA de fase III, se comparó el grupo control con el grupo de dosis alta, se obtuvo un equilibrio de los eventos adversos reportados (21 % vs. 21 %).⁽⁴¹⁾

La evidencia sobre la eficacia del TAC como agente inductor en dicho grupo es mixta. Una revisión sistemática y metaanálisis argumenta que este es más eficaz para inducir una respuesta renal completa que la CIC ($p = 0.004$).⁽³⁰⁾ Mas no hay diferencia estadísticamente significativa en comparación con MMF ($p = 0.87$); además, el grupo con TAC tuvo menos efectos adversos gastrointestinales, leucopenia e infecciones y mayor incidencia de hipertensión e hiperglucemia.⁽³¹⁾ Otra revisión reporta que el TAC tuvo una mayor tasa de remisión completa, así como una tasa de respuesta y de conversión negativa de anti-dsDNA.⁽²³⁾ En los 2 ECA, se describe que el TAC no fue inferior a CIC o MMF en cuanto a la respuesta renal parcial o completa.^(43,44) Sin embargo, TAC demostró una mejoría significativa en la proteinuria; esto puede sugerir un posible beneficio renal a largo plazo con TAC.^(43,44)

Un ECA evaluó la seguridad y la eficacia del BL (10 mg/kg IV cada 2 semanas por 3 dosis; luego, 10 mg/kg IV cada 4 semanas), reportó que el grupo con BL logró una mayor respuesta parcial completa (62 % vs. 37%; IC del 95 % 1.33-5.64); además, este redujo la incidencia de eventos adversos (HR 0.37; IC del 95 % 0.15-0.91).⁽⁴⁵⁾ Dichos hallazgos fueron replicados en una revisión sistemática y un metaanálisis, donde se describe que el BL es bien tolerado y efectivo, especialmente en niños.^(37,38) Cabe destacar que las revisiones actuales no recomiendan el uso del medicamento en NL clase V o con afectación del sistema nervioso central. Otro ECA evaluó la eficacia de LF (20 mg/día hasta el mes 36) vs. AZA como terapia de mantenimiento, donde no hubo diferencias significativas en la exacerbación renal ni en la mejoría de parámetros renales ($p = 0.676$); la incidencia de eventos adversos fue similar en ambos grupos (56.5 % vs. 58.9 %).⁽⁴⁸⁾ Esto sugiere que la LF podría ser una alternativa segura a la AZA para el tratamiento de mantenimiento. Se revisó la eficacia y la seguridad de la IgIV en pacientes con NL, donde se determinó que tuvo una efectividad del 60 % al 70 % (excepto en la clase V) con respuesta completa y parcial incluso para pacientes refractarios al tratamiento de primera línea.⁽³⁹⁾ La normalización (<0.5 g) de la proteinuria nefrótica se produjo en el 24 % de los casos con eventos adversos infrecuentes; de estos, se evidenció una mortalidad del 11.5 % y un requerimiento de diálisis del 24.1 % en el estudio con más participantes.⁽³⁹⁾

En un metaanálisis, las dosis bajas de IL-2, obinutuzumab, RTX y BL lograron una mayor remisión completa en comparación con el grupo de control.⁽²⁷⁾ La clasificación

basada en los valores de superficie máxima bajo la curva de *ranking* acumulativo (en sus siglas inglés, *SUCRA*) indicó que la IL-2 tenía la mayor probabilidad de ser segura, seguida de RTX, BL, obinutuzumab, anifrolumab, abatacept y ocrelizumab.⁽²⁷⁾ Las complicaciones infecciosas de los medicamentos biológicos son comunes en el LES, aún más en pacientes con NL activa. Herpes zóster está fuertemente asociado con NL activa y terapia con anifrolumab (OR 2.8; IC del 95 % 1.18-6.66, $p = 0.018$).⁽²⁷⁾

En casos de enfermedad activa, persistente o refractaria, es importante verificar el cumplimiento con el tratamiento, asegurar la dosificación adecuada y considerar cambios en el tratamiento. Con respecto a las terapias emergentes, guselkumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra IL-23, ha completado exitosamente un ensayo aleatorizado de fase II para evaluar su eficacia y seguridad en pacientes con NL, aunque los resultados aún no han sido publicados.⁽³⁾ En contraste, ustekinumab, otro anticuerpo monoclonal que inhibe tanto IL-12 como IL-23, y que afecta la actividad de Th17, mostró cumplimiento con sus objetivos en un ensayo de fase II en pacientes sin NL, pero no en otro ensayo de fase II relacionado con NL, lo que ha llevado al abandono de estudios adicionales en esta área.⁽³⁾ Resulta crucial garantizar una dosificación adecuada de los medicamentos inmunosupresores para prevenir efectos secundarios graves; esto se puede lograr mediante la medición de los niveles plasmáticos del medicamento, como en el caso del MMF, y al brindar un plan educacional amplio sobre el cumplimiento y apego adecuados al tratamiento.⁽¹⁾

CONCLUSIÓN

Para el manejo de la NL, las guías destacan la importancia de reducir la proteinuria en un porcentaje específico durante diferentes intervalos de tiempo como objetivo terapéutico. La elección del tratamiento inmunosupresor varía según la clase de NL y la fase de tratamiento (inducción o mantenimiento). Se recomienda HCQ para todos los pacientes con NL. Para la clase I o II, se considera tratamiento inmunosupresor si hay síndrome nefrótico o proteinuria en rango nefrótico. El MMF ha mostrado ser efectivo en la inducción, pero la combinación de CIC con AZA puede reducir el riesgo de enfermedad renal terminal. Para NL clase III o IV, se recomienda glucocorticoides junto con otros inmunosupresores. El TAC ha mostrado eficacia en la inducción y mantenimiento, pero hay resultados mixtos en comparación con otros agentes. Otros tratamientos como BL y LF también son eficaces. La IgIV puede ser una opción para pacientes refractarios al tratamiento de primera línea.

La investigación sobre terapias emergentes como guselkumab y ustekinumab continúa, sin resultados definitivos en pacientes con NL. La retirada segura de la inmunosupresión representa un desafío importante en el manejo de la NL. A pesar de que la interrupción gradual del tratamiento inmunosupresor después de varios años puede ser considerada segura, existe siempre un riesgo latente de brotes renales, lo cual destaca la necesidad de una evaluación y seguimiento cercano en la toma de decisiones terapéuticas. Es fundamental mantener una dosificación adecuada de los medicamentos inmunosupresores para

evitar efectos secundarios graves. Para prevenir el riesgo de infecciones, se recomienda la vacunación preventiva con evaluaciones individuales de riesgos y beneficios. En última instancia, la elección del tratamiento debe adaptarse a la situación clínica y a la tolerabilidad individual del paciente.

Conflicto de intereses:

No existen conflictos de intereses con terceros. Los autores declaran no tener vínculo alguno con compañías farmacéuticas productoras o comercializadoras. No hubo patrocinio alguno para efectuar el presente estudio.

REFERENCIAS

- ¹ KDIGO Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS. *Kidney Int.* 2024, Jan. 1; 105(1): S1–69. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.09.002>
- ² Hoccoğlu, M., Valenzuela-Almada, M.O., Dabit, J.Y., Osei-Onomah, S.A., Chevet, B., Giblon, R.E., *et al.* Incidence, Prevalence, and Mortality of Lupus Nephritis: A Population-Based Study Over Four Decades Using the Lupus Midwest Network. *Arthritis & Rheumatology*, 2023, Apr.; 75(4): 567–573. <https://doi.org/10.1002/art.42375>
- ³ Neves, A., Viveiros, L., Venturelli, V., Isenberg, D.A. Promising Experimental Treatments for Lupus Nephritis: Key Talking Points and Potential Opportunities. *Research and Reports in Urology*. 2023, July 10; 15:333–353. <https://doi.org/10.2147/RRU.S385836>
- ⁴ Parodis, I., Tamirou, F., Houssiau, F.A. Treat-to-Target in Lupus Nephritis. What is the Role of the Repeat Kidney Biopsy? *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. (Warsz). 2022, Feb.; 70(1): 8. <https://doi.org/10.1007/s00005-022-00646-9>
- ⁵ Jourde-Chiche, N., Bobot, M., Burtey, S., Chiche, L., Daugas, E. Weaning Maintenance Therapy in Lupus Nephritis: For Whom, When, and How? *Kidney International Reports*. 2023, Aug.; 8(8): 1481–1488. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2023.05.012>
- ⁶ Jourde-Chiche, N., Costedoat-Chalumeau, N., Baumstarck, K., Loundou, A., Bouillet, L., Burtey, S., *et al.* Weaning of maintenance immunosuppressive therapy in lupus nephritis (WIN-Lupus): results of a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2022, Oct.; 81(10): 1420–1427. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-222435>
- ⁷ Gasparotto, M., Gatto, M., Binda, V., Doria, A., Moroni, G. Lupus nephritis: Clinical presentations and outcomes in the 21st century. *Rheumatology* (Oxford, United Kingdom). 2020 Dec.; 59(Suppl 5): V39–V51. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa381>
- ⁸ Pryor, K.P., Barbhuiya, M., Costenbader, K.H., Feldman, C.H. Disparities in Lupus and Lupus Nephritis Care and Outcomes Among US Medicaid Beneficiaries. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2021, Feb.; 47(1): 41–53. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2020.09.004>
- ⁹ Parikh, S.V., Almaani, S., Brodsky, S., Rovin, B.H. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. *American Journal of Kidney Diseases*. 2020, Aug; 76(2): 265–281. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.10.017>
- ¹⁰ Aponte, I.F., García-Francis, M.V., García-Becerra, J.A., Fuentes-Silva, Y.J., Tovar-Bastidas, D.B., Nieto-Barrios, J.C., *et al.* Prevalence and factors associated with lupus nephritis in Venezuelan patients. *Global Rheumatology*. 2021 Sep 23; 1-23. [https://www.globalrheumanlar.org/sites/default/files/archivos/pdf-articulos/2021-09/PDF Prevalence%20and%20factors%20associated%20with%20](https://www.globalrheumanlar.org/sites/default/files/archivos/pdf-articulos/2021-09/PDF%20Prevalence%20and%20factors%20associated%20with%20)

[lupus%20nephritis%20in%20Venezuela%20patients..pdf](#)

- ¹¹ Gaviria-García, G., Maidana de Zarza, A., Aroca-Martínez, G. Características socio-demográficas y clínicas de pacientes con nefritis lúpica. Barranquilla, Colombia. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud.* 2018; 16(2): 32-37. [https://doi.org/10.18004/mem.iics/1812-9528/2018.016\(02\)32-037](https://doi.org/10.18004/mem.iics/1812-9528/2018.016(02)32-037)
- ¹² Torres-Bustamante, M., Palomino-Suárez, D., Celis, A.M., Nuñez, S.F., Hernández-Sierra, A., et al. Caracterización clínica de pacientes con nefropatía lúpica en Santander, la importancia de la biopsia renal. *Rev Colomb Nefrol.* 2019, Nov.; 6(2): 122–129. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1093036>
- ¹³ Polanco-Flores, A.N., Soto-Abraham, V.M., Castellanos-Rodríguez, F.E. Presentación clínico-patológica de la nefropatía lúpica: experiencia de un centro mexicano. *Rev. Colom. Reumatol.* 2013, Abr.-Jun.; 20(2): 80-90. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-683038>
- ¹⁴ Fatoye, F., Gebrye, T., Mbada, C. Global and regional prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in low-and-middle income countries: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology International.* 2022, Dec.; 42(12): 2097–2107. <https://doi.org/10.1007/s00296-022-05183-4>
- ¹⁵ Cornejo-Guerra, J.A., Lara-Santos, M.J., Méndez-Escobar, E. Caracterización clínica y terapéutica de pacientes con nefropatía asociada a Lupus eritomatoso sistémico. Estudio descriptivo realizado en pacientes mayores de 8 años, que asistieron durante el 2000 al 2010, a Consulta Externa de Reumatología en los Hospitales: General San Juan de Dios, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y Clínicas Privadas de Reumatología de la ciudad de Guatemala [Tesis de Graduación Licenciatura]. Guatemala: Universidad San Carlos de Guatemala, Facultad de Medicina; 2010. http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_8718.pdf
- ¹⁶ Benavides, A., Rodríguez, C., Toledo, D., Girón, E., Pérez, E., Pineda, M., et al. Prevalencia de enfermedad glomerular en el Hospital General San Juan de Dios, Guatemala. *Revista médica* (Colegio de Médicos y Cirujanos de Guatemala). 2021, Dec.; 160(3): 237–241. <https://doi.org/10.36109/rmg.v160i3.441>
- ¹⁷ Anders, H.J., Saxena, R., Zhao, M.H., Parodis, I., Salmon, J.E., Mohan, C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020, Jan.; 6(1):7. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0141-9>
- ¹⁸ Weening, J.J., D'Agati, V.D., Schwartz, M.M., Seshan, S.V., Alpers, C.E., Appel, G.B., et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int.* 2004, Feb.; 65(2): 521–530. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00443.x>
- ¹⁹ Karagiannis, M., Drouzas, K., Liapis, G., Lionaki, S. Lupus Nephritis: Clinical Picture, Histopathological Diagnosis, and Management. *Open access peer-reviewed chapter.* 2023, Jan. 30. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.109498>

- ²⁰ Rethlefsen, M.L., Kirtley, S., Waffenschmidt, S., Ayala, A.P., Moher, D., Page, M.J., et al. PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev.* 2021, Jan.; 10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- ²¹ McGuinness, L.A., Higgins, J.P.T. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Synth Methods.* 2021, Jan.; 12(1): 55–61. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1411>
- ²² Singh, J.A., Hossain, A., Kotb, A., Oliveira, A., Mudano, A.S., Grossman, J., et al. Treatments for lupus nephritis: A systematic review and network metaanalysis. *Journal of Rheumatology.* 2016, Oct.; 43(10): 1801–1815. <https://doi.org/10.3899/jrheum.160041>
- ²³ Chen, Y., Sun, J., Zou, K., Yang, Y., Liu, G. Treatment for lupus nephritis: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *Rheumatol Int.* 2017, Jul.; 37(7): 1089–1099. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3733-2>
- ²⁴ Kostopoulou, M., Fanouriakis, A., Cheema, K., Boletis, J., Bertias, 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, Jul.; 6(2): e001263. <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001263>
- ²⁵ Steiger, S., Ehreiser, L., Anders, J., Anders, H.J. Biological drugs for systemic lupus erythematosus or active lupus nephritis and rates of infectious complications. Evidence from large clinical trials. *Front Immunol.* 2022, Sept.; 13:999704. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.999704>
- ²⁶ Chen, P., Zhou, Y., Wu, L., Chen, S., Han, F. Efficacy and Safety of Biologic Agents for Lupus Nephritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Clinical Rheumatology.* 2023, Mar.; 29(2): 95–100. <https://doi.org/10.1097/rhu.0000000000001877>
- ²⁷ Lee, Y.H., Song, G.G. Comparative Efficacy and Safety of Biological Agents in the Treatment of Lupus Nephritis: A Network Meta-Analysis. *Pharmacology.* 2023, Nov.; 108(1): 17–26. <https://doi.org/10.1159/000527223>
- ²⁸ Palmer, S.C., Tunnicliffe, D.J., Singh-Grewal, D., Mavridis, D., Tonelli, M., Johnson, D.W., et al. Induction and maintenance immunosuppression treatment of proliferative lupus nephritis: a network meta-analysis of randomized trials. *American Journal of Kidney Diseases.* 2017, Sept.; 70(3): 324–336. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.12.008>
- ²⁹ Tang KT, Tseng CH, Hsieh TY, Chen DY. Induction therapy for membranous lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2018, Jun.; 21(6): 1163–1172. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13321>
- ³⁰ Kraaij, T., Bredewold, O.W., Trompet, S., Huizinga, T.W.J., Rabelink, T., Teng, Y.K.O., et al. Tac-Tic Use of Tacrolimus-Based Regimens in Lupus

- Nephritis. *Lupus Science & Medicine* 2016, Dec.; 3(1): e000169. <https://doi.org/10.1136/lupus-2016-000169>
- ³¹ Hannah J, Casian A, D'Cruz D. Tacrolimus use in lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2016, Dec.; 15(1): 93–101. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.09.006>
- ³² Tian, M., Song, X., Dong, L., Xin, X., Dong, J. Systematic evaluation of different doses of cyclophosphamide induction therapy for lupus nephritis. *Medicine (United States)*. 2017, Dec.; 96(51): e9408. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000009408>
- ³³ Li, Y., Xu, S., Xu, G. Comparison of Different Uses of Cyclophosphamide in Lupus Nephritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2020; 20(5): 687–702. <http://dx.doi.org/10.2174/1871530319666191107110420>
- ³⁴ Jiang, Y.P., Zhao, X.X., Chen, R.-R., Xu, Z.H., Wen, C.P., Yu, J. Comparative efficacy and safety of mycophenolate mofetil and cyclophosphamide in the induction treatment of lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore, United States)*. 2020, Sep.; 99(38): e22328. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000022328>
- ³⁵ Yuan, Z., Xie, Q., Wu, X., Tan, B., Zhang X. Rituximab treatment for lupus nephritis: A systematic review. *Clinical and Investigative Medicine.* 2020, Jun.; 43(2): E47–54. <https://doi.org/10.25011/cim.v43i2.33864>
- ³⁶ Li, K., Yu, Y., Gao, Y., Zhao, F., Liang, Z., Gao, J. Comparative Effectiveness of Rituximab and Common Induction Therapies for Lupus Nephritis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Immunol.* 2022, Apr.; 13: 859380. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.859380>
- ³⁷ Joy, A., Muralidharan, A., Alfaraj, M., Shantharam, D., Cherukuri, A.S.S., Muthukumar, A. The Role of Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *Cureus.* 2022, Jun.; 14(6): e25887. <https://doi.org/10.7759/cureus.25887>
- ³⁸ Shrestha, S., Budhathokim, P., Adhikari, Y., Marasini, A., Bhandari, S., Mir, W.A.Y., et al. Belimumab in Lupus Nephritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus.* 2021, Dec.; 13(12): e20440. <https://doi.org/10.7759/cureus.20440>
- ³⁹ Cajamarca-Barón, J., Buitrago-Bohórquez, J., Mendoza Orozco, J.E., Segura, O., Guavita-Navarro, D., Gallego-Cardona, L., et al. Efficacy and safety of intravenous immunoglobulin in patients with lupus nephritis: A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2022, Nov.; 21(11): 103182. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2022.103182>
- ⁴⁰ Arriens, C., Teng, Y.K.O., Ginzler, E.M., Parikh, S.V., Askanase, A.D., Saxena, A., et al. Update on the efficacy and safety profile of voclosporin: an integrated analysis of clinical trials in lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023, Jul.; 75(7): 1399–1408. <https://doi.org/10.1002/acr.25007>

- ⁴¹ Rovin, B.H., Teng, Y.K.O., Ginzler, E.M., Arriens, C., Caster, D.J., Romero-Diaz J, *et al.* Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2021, May; 397(10289): 2070–2080. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00578-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00578-X)
- ⁴² Rovin, B.H., Solomons, N., Pendergraft, W.F., Dooley, M.A., Tumlin, J, Romero-Diaz J, *et al.* A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int*. 2019, Jan.; 95(1): 219–231. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.08.025>
- ⁴³ Zheng, Z., Zhang, H., Peng, X., Zhang, C., Xing, C., Xu, G., *et al.* Effect of Tacrolimus vs Intravenous Cyclophosphamide on Complete or Partial Response in Patients with Lupus Nephritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2022, Mar; 5(3): e224492. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.4492>
- ⁴⁴ Mok, C.C., Ho, L.Y., Ying, S.K.Y., Leung, M.C., To, C.H., Ng, W.L. Long-term outcome of a randomised controlled trial comparing tacrolimus with mycophenolate mofetil as induction therapy for active lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2020, Aug.; 79(8): 1070–1076. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217178>
- ⁴⁵ Furie, R., Rovin, B.H., Houssiau, F., Malvar, A., Teng, Y.K.O., Contreras, G., *et al.* Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med*. 2020, Sep; 383(12): 1117–1128. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001180>
- ⁴⁶ Yu, X., Chen, N., Xue, J., Mok, C.C., Bae, S.C., Peng, X., *et al.* Efficacy and Safety of Belimumab in Patients With Lupus Nephritis: Subgroup Analyses of a Phase 3 Randomized Trial in the East Asian Population. *American Journal of Kidney Diseases*. 2023, Mar; 81(3): 294–306.e1. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2022.06.013>
- ⁴⁷ Atisha-Fregoso, Y., Malkiel, S., Harris, K.M., Byron, M., Ding, L., Kanaparthi, S., *et al.* Phase II Randomized Trial of Rituximab Plus Cyclophosphamide Followed by Belimumab for the Treatment of Lupus Nephritis. *Arthritis and Rheumatology*. 2021, Jan.; 73(1): 121–131. <https://doi.org/10.1002/art.41466>
- ⁴⁸ Fu, Q., Wu, C., Dai, M., Wang, S., Xu, J., Dai, L., *et al.* Leflunomide versus azathioprine for maintenance therapy of lupus nephritis: a prospective, multicentre, randomised trial and long-term follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2022, Nov; 81(11): 1549–1555. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-222486>
- ⁴⁹ Furie, R.A., Aroca, G., Cascino, M.D., Garg, J.P., Rovin, B.H., Alvarez, A., *et al.* B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2022, Jan; 81(1): 100–107. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220920>

ANEXOS

Anexo 1.

Autor principal	Revista (pais)	Año de publicación	Título	Tipo de estudio	Hallazgos
David Tunnicliffe	Cochrane Library (EE.UU)	2018	Tratamiento inmunosupresor de la nefritis lúpica proliferativa	Revisión sistemática	<p>Se incluyeron un total de 74 estudios con 5,175 participantes.</p> <p>Inducción: No se evaluó el efecto de las estrategias sobre la muerte o ESKD porque los eventos fueron muy infrecuentes. En comparación con la CYC IV, el MMF puede haber aumentado la remisión completa de la enfermedad (RR 1.17; IC 95% de 0,97-1.42; estadísticamente no significativo). En comparación con la CYC IV, el MMF probablemente se asocia con una disminución de la alopecia (RR 0.29; IC 95%: 0.19-0.46; estadísticamente significativo), aumento de la diarrea (RR 2.42, 95% IC 1.64-3.58; ES) y puede haber hecho poca o ninguna diferencia en la infección grave (RR 1.02; IC 95%: 0,67-1.54; NES). No está claro si el MMF disminuyó la insuficiencia ovárica en comparación con la CYC IV (RR 0.36; IC del 95%: 0.06-2.18). El MMF con tacrolimus puede haber aumentado la remisión completa de la enfermedad (RR 2.38; IC 95%: 1,07-5,30) en comparación con la CYC IV; sin embargo, los efectos sobre la alopecia, diarrea, insuficiencia ovárica e infecciones graves siguen siendo inciertas.</p> <p>Mantenimiento: La recaída de la enfermedad probablemente aumenta con AZA en comparación con MMF (RR 1.75; IC 95%: 1.20-2.55). Se compararon otras múltiples intervenciones, pero los datos eran escasos y generó estimaciones imprecisas.</p> <p>Conclusión: El MMF puede conducir a una mayor remisión completa de la enfermedad en comparación con la CYC IV, con un perfil de eventos adversos aceptable, aunque la certeza de la evidencia fue baja e incluyó la posibilidad de que no hubiera diferencias. La calcineurina combinada con dosis más bajas de MMF puede mejorar la inducción de la remisión de la enfermedad en comparación con la CYC IV, pero el perfil de seguridad comparativo de estas terapias es incierto. La AZA puede aumentar la recaída de la enfermedad como terapia de mantenimiento en comparación con el MMF.</p>
Xiaoyan Zhang	International Urology and Nephrology (China)	2016	El efecto de los inhibidores de la calcineurina en la inducción y tratamiento de mantenimiento de la nefritis lúpica: un estudio sistemático	Revisión sistemática y meta-análisis	<p>Se incluyeron 10 artículos para la síntesis cualitativa y 7 artículos para la realización del metaanálisis donde se compara la terapia de inducción y mantenimiento convencional con glucocorticoides y ciclofosfamida, con los inhibidores de la calcineurina.</p> <p>En conclusión, los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) fueron igualmente efectivos que la ciclofosfamida/micofenolato intravenoso y la azatioprina en el tratamiento de inducción y mantenimiento de pacientes con NL. Además, los CNI eran más seguros que los ivCYC, con tasas más bajas de leucopenia, infección y trastornos menstruales.</p>
Zijie Yuan	Official Journal of the Canadian Society for Clinical Investigation (Canadá)	2020	Tratamiento con rituximab para la nefritis lúpica: una revisión sistemática	Revisión sistemática	<p>Se incluyeron 5 estudios clínicos aleatorizados con un total de 238 pacientes.</p> <p>La tasa de remisión completa de rituximab en el tratamiento de la nefritis lúpica fue significativamente mayor que la del grupo de ciclofosfamida, mientras que la eficacia y seguridad no fueron diferentes en comparación con la ciclofosfamida y el micofenolato de mofetilo. La diferencia entre los dos grupos fue estadísticamente significativa (OR = 2,80; IC del 95 % (1,08; 7,26), P = 0,03). No existió diferencia significativa entre los dos grupos en la tasa de remisión parcial y total.</p>
Stefanie Steiger	Frontiers in Immunology (Suiza)	2022	Medicamentos biológicos para el lupus eritematoso sistémico o nefritis lúpica activa y tasas de complicaciones infecciosas: evidencia de grandes ensayos clínicos	Revisión sistemática	<p>Se incluyeron 14 estudios, de los cuales solo 4 incluyeron pacientes con LES y NL activa (total de 1,070 pacientes).</p> <p>Anifrolumab y rituximab aumentaron el número de episodios clínicamente relevantes de herpes zóster en comparación con belimumab en pacientes con NL activa.</p> <p>Anifrolumab mostró una tendencia similar para las infecciones por influenza, lo que es consistente con los mecanismos de acción específicos de anifrolumab; destacando los efectos específicos de los fármacos sobre las complicaciones infecciosas.</p> <p>El tratamiento estándar, por ejemplo, MMF e inmunosupresores, así como una duración más prolongada del LES, también pueden afectar la incidencia de eventos adversos graves y ciertas complicaciones infecciosas en pacientes con LES y NL activa.</p> <p>Las complicaciones infecciosas son comunes en el LES, pero incluso más común en pacientes con NL activa, especialmente herpes zoster está fuertemente asociado con NL activa y terapia con anifrolumab (OR 2,8; IC del 95 %: 1,18 a 6,66, p = 0,018).</p> <p>La inmunoterapia parece imponer riesgos específicos e inespecíficos de infecciones. Esto último puede implicar precauciones específicas, como la vacunación preventiva y evaluaciones individuales de riesgos y beneficios.</p>
Yuehong Chen	Rheumatology International (EE, UU)	2017	Tratamiento para la nefritis lúpica: una descripción general de revisiones sistemáticas y metaanálisis	Revisión sistemática y meta-análisis	<p>Se incluyeron 24 estudios. De los estudios elegidos, 3 estudios fueron calificados como de mala calidad, 11 como moderados y 10 como buenos.</p> <p>En la terapia de inducción de LN, en comparación con la ciclofosfamida, el tacrolimus tuvo una tasa de remisión completa, una tasa de respuesta y una tasa de conversión negativa anti-dsDNA más altas y condujo a menores riesgos de síntomas gastrointestinales y amenorrea.</p> <p>El micofenolato mofetilo (MMF) se asoció con una mayor tasa de respuesta y menos eventos adversos de leucopenia, alopecia e insuficiencia ovárica. Sin embargo, no hubo diferencias en la eficacia y los eventos adversos entre tacrolimus y MMF.</p> <p>En la terapia de mantenimiento de NL, la tasa de recaída y la tasa de leucopenia fueron menores en el grupo de MMF que en el grupo de azatioprina, pero no hubo diferencias en la tasa de enfermedad renal terminal ni en la tasa de mortalidad entre los dos grupos.</p> <p>Para la terapia de inducción de NL, tanto Tacrolimus como MMF son más efectivos y seguros que la ciclofosfamida, aunque no existen diferencias de eficacia o seguridad entre los dos tratamientos.</p> <p>Para la terapia de mantenimiento de NL, el MMF parece tener menos eventos adversos y una tasa de recaída más baja que la azatioprina.</p>
Jasvinder Singh	The Journal of Rheumatology (Canadá)	2016	Tratamientos para la nefritis lúpica: una revisión sistemática y un metaanálisis en red	Revisión sistemática y meta-análisis	<p>Se incluyeron 65 estudios.</p> <p>Se observó un riesgo significativamente menor de enfermedad renal terminal (ESRD: 17 estudios) con ciclofosfamida (CYC; OR 0,49, 95 % CrI 0,25-0,92) o CYC + azatioprina (AZA; OR 0,18, 95 % CrI 0,05-0,57) en comparación con el estándar, -dosis de CS y con dosis altas (HD) de CYC (OR 0,16, 95 % CrI 0,03-0,81) o CYC + AZA (OR 0,10, 95 % CrI 0,03-0,34) en comparación con HD CS.</p> <p>HD CS se asoció con un mayor riesgo de ESRD en comparación con CYC (OR 3,59, 95 % CrI 1,30-9,86), AZA (OR 2,93, 95 % CrI 1,08-8,10) o micofenolato de mofetilo (MMF; OR 7,05, 95 % CrI 1,66-31,91).</p> <p>En comparación con CS, una proporción significativamente mayor de pacientes tuvo respuesta renal (14 estudios) cuando fueron tratados con CYC (OR 1,98, CrI 95 % 1,13-3,52), MMF (OR 2,42, CrI 95 % 1,27-4,74) o tacrolimus (TAC ; OR 4,20; IC del 95%: 1,29-13,68).</p> <p>No se observaron diferencias en cuanto al riesgo de malignidad (15 estudios). El riesgo de herpes zoster (17 estudios) fue el siguiente: OR (95 % CrI) MMF versus CS 4,38 (1,02-23,87), CYC versus CS 6,64 (1,97-25,71), TAC versus CS 9,11 (1,13-70,99) y CYC + AZA versus CS 8,46 (1,99-43,61).</p>
Yebei Li	Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets (EE, UU)	2020	Comparación de diferentes usos de ciclofosfamida en la nefritis lúpica: un metaanálisis de ensayos controlados aleatorios	Meta-análisis	<p>Se incluyeron 2 ensayos controlados aleatorios con 994 participantes.</p> <p>El régimen de CYC IV de dosis más bajas con intervalo corto redujo notablemente la proteinuria de 24 horas (diferencia de medias -0,45; IC 95%: -0,62 a -0,27; I2 0%), incidencia de infecciones graves [odds ratio (OR) 0,62; IC del 95%: 0,40 a 0,95; I2 42%], toxicidad gonadal (OR 0,41; IC del 95%: 0,27 a 0,62; I2 0%) y leucopenia (OR 0,55; IC del 95%: 0,33 a 0,94; I2 0%).</p> <p>El régimen de dosis alta tuvo una reducción obvia del nivel de creatinina sérica (Scr) (OR 2,43; IC del 95%: 1,19 a 4,95; I2 0%). Sin embargo, no se observó la diferencia en las tasas de remisión completa y total entre los dos regímenes.</p> <p>El régimen de dosis bajas de CYC de intervalo corto redujo notablemente la proteinuria de 24 horas y la incidencia de eventos adversos, mientras que el régimen de dosis altas de largo plazo jugó un papel importante en la reducción de la tasa de duplicación del nivel de Scr.</p>
					<p>Se incluyeron 23 estudios clínicos (6 series de casos, 9 estudios de cohortes, 2 estudios de casos y controles y 6 ensayos controlados aleatorios). De los 6 ECA, 5 ECA investigaron regímenes TAC (tacrolimus) como tratamiento de inducción y 1 ECA como tratamiento de mantenimiento. 5 ECA investigaron el TAC en combinación con esteroides y 2 TAC con micofenolato más esteroides. Todos los ECA se realizaron en pacientes de origen asiático.</p>

Tineke Kraaj	Lupus: Science & Medicine (EE, UU)	2016	Uso de TAC-TIC de regímenes basados en tacrolimus en la nefritis lúpica	Meta-análisis	<p>Los regímenes de TAC lograron una respuesta total significativamente mayor (riesgo relativo [RR] 1,23; IC del 95 %: 1,12 a 1,34, p <0,05) y una respuesta completa significativamente mayor (RR 1,48; IC del 95 %: 1,23 a 1,77, p <0,05). El resultado positivo fue definido predominantemente por el ECA más grande que investigó TAC con micofenolato más esteroides.</p> <p>En cuanto a la seguridad, la aparición de leucopenia fue significativamente menor, mientras que la aparición de aumento de creatina fue mayor.</p> <p>Los estudios clínicos sobre regímenes TAC para NL se limitan a pacientes de etnia asiática y se ven obstaculizados por una heterogeneidad significativa. Los resultados positivos sobre la eficacia clínica del TAC como tratamiento de inducción en NL no pueden extrapolarse más allá de los pacientes asiáticos con NL. Por lo tanto, es obligatoria una confirmación adicional en ensayos aleatorios multiétnicos. Hasta entonces, se puede considerar la TAC en pacientes seleccionados con NL.</p>
Myrto Kostopoulou	Rheumatic and Musculoskeletal Diseases (EE, UU)	2020	Manejo de la nefritis lúpica: una revisión sistemática de la literatura que informa la actualización de 2019 de las recomendaciones conjuntas de EULAR y la Asociación Europea de Renal-Asociación Europea de Diálisis y Trasplantes (EULAR/ERA-EDTA)	Revisión sistemática	<p>Se identificaron 387 artículos relevantes.</p> <p>Evidencia de alta calidad respalda el uso de tratamiento inmunosupresor para el lupus nefrítico de clase III y IV, y evidencia de nivel moderado que respalda el uso de tratamiento inmunosupresor para el lupus nefrítico de clase V puro con proteinuria en rango nefrítico.</p> <p>El tratamiento debe apuntar a reducir la proteinuria al menos en un 25% a los 3 meses, un 50% a los 6 meses y lograr una respuesta renal completa (<500-700 mg/día) a los 12 meses.</p> <p>Uso de micofenolato mofetil/ácido micofenólico o ciclofosfamida intravenosa de baja dosis (CY) como tratamiento inicial del lupus nefrítico activo de clase III/IV.</p> <p>La combinación de tacrolimus con MMF/MPA y CY de alta dosis son alternativas en circunstancias específicas.</p> <p>En la enfermedad renal en etapa terminal, se pueden utilizar todos los métodos de tratamiento de reemplazo renal, siendo el trasplante el más favorable.</p>
Palmer Suetonia C.	American Journal of Kidney Diseases (EE, UU)	2017	Tratamiento de inmunosupresión de inducción y mantenimiento de la nefritis lúpica proliferativa: un metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados	Meta-análisis	<p>Se revisaron 53 estudios con 4,222 participantes para evaluar tratamientos.</p> <p>No se encontró evidencia para la diferencia en efectividad entre terapias para mortalidad general, duplicación de niveles de creatinina o enfermedad renal terminal.</p> <p>Remisión: las terapias más efectivas fueron la combinación de MMF e inhibidor de calcineurina, MMF resultó menos propenso a causar efectos secundarios como alopecia en comparación con la ciclofosfamida intravenosa.</p> <p>Mantenimiento: MMF fue la estrategia más efectiva. Sin embargo, las limitaciones incluyen definiciones variables de resultados y duración de seguimiento corta. En general, MMF, inhibidores de calcineurina o su combinación son opciones efectivas con menor toxicidad.</p>
Jairo Cajamarca	Autoimmunity Reviews (EE, UU)	2022	Eficacia y seguridad de la inmunoglobulina intravenosa en pacientes con nefritis lúpica	Revisión sistemática	<p>Se obtuvieron un total de 2328 artículos (28 considerados para su inclusión).</p> <p>Terapia con Ig V tenía una efectividad de entre 60% y 70% (excepto clase V) con respuestas generales (completa + parcial) incluso para pacientes que son refractarios al tratamiento de primera línea.</p> <p>La normalización (<0,5 g) de la proteinuria nefrótica se produjo en el 24% de los casos con eventos adversos poco frecuentes y una mortalidad compuesta más diálisis del 11,5% y 24,1% (estudio más representativo).</p>
lang Yue-Peng	Medicine (EE, UU)	2020	Eficacia y seguridad de micofenolato de mofetil y ciclofosfamida en el tratamiento de inducción de la nefritis lúpica	Revisión sistemática y meta-análisis	<p>Se seleccionaron dieciocho artículos para el metanálisis final, que involucraron a 1989 pacientes con NL, de los cuales el resultado de la biopsia renal podría clasificarse en clase III-V según los estándares de la OMS/ISN.</p> <p>El MMF fue superior al CYC para aumentar el nivel de complemento sérico C3 y la remisión completa.</p> <p>El análisis de subgrupos mostró que en pacientes asiáticos, más que en pacientes caucásicos, donde CYC ejerció un mejor efecto en la reducción del nivel de proteína en orina (UPRO) que MMF.</p> <p>En lo que respecta a la comparación de la seguridad entre MMF y CYC, el metanálisis mostró que el MMF fue superior a CYC para disminuir la infección en pacientes caucásicos, reduciendo el riesgo de leucopenia, y anomalías menstruales en pacientes asiáticas y reducir la frecuencia de síntomas gastrointestinales, independientemente de la raza.</p>
Pang Chen	JCR: Journal of Clinical Rheumatology (EE, UU)	2023	Eficacia y seguridad de los agentes biológicos para la nefritis lúpica	Revisión sistemática y meta-análisis	<p>Se incluyeron nueve ECA (1645 pacientes).</p> <p>El uso de agentes biológicos se asoció con mayores probabilidades de lograr una respuesta general y una respuesta completa.</p> <p>El uso de agentes biológicos no se asoció con mejoras en la relación proteína-creatinina en orina.</p> <p>El análisis de metarregresión mostró que la duración del seguimiento y el tamaño de la muestra no influyeron en la tasa de respuesta completa, mientras que las publicaciones de 2012 a 2014 influyen en la tasa en comparación con 2015 a 2020.</p>
Ming Tian	Medicine (EE, UU)	2017	Evaluación sistemática de diferentes dosis de terapia de inducción de ciclofosfamida para la nefritis lúpica	Revisión sistemática y meta-análisis	<p>Se incluyeron siete estudios controlados aleatorizados con un total de 655 pacientes.</p> <p>Los resultados del metanálisis no mostraron diferencias significativas entre los grupos de ciclofosfamida en dosis bajas y altas en las tasas de remisión parcial, completa y total, ni en el índice de actividad de la enfermedad del lupus eritematoso sistémico.</p> <p>No hubo diferencias significativas entre los 2 grupos en la toxicidad hematológica y la reacción gastrointestinal, pero sí en el riesgo de infección ([RR] = 0,74, [IC] del 95 %, P = 0,03) y el trastorno menstrual (RR = 0,46; IC del 95 %, 0,31-0,69, P = 0,0001) disminuyeron en el grupo de ciclofosfamida en dosis bajas.</p>
Ashna Joy	Cureus (Reino Unido)	2022	El papel del belimumab en el lupus eritematoso sistémico	Revisión sistemática	<p>Belimumab parece ser efectivo y bien tolerado en el tratamiento del LES en comparación con otros medicamentos.</p> <p>El uso prolongado combinado con la terapia estándar mostró una baja incidencia de daño orgánico, especialmente en pacientes con alto riesgo.</p> <p>Se recomienda como terapia complementaria en pacientes con ciertos síntomas y pruebas positivas, pero no es adecuado para casos graves de nefritis lúpica o lupus activo en el sistema nervioso central.</p> <p>Belimumab muestra eficacia en diversas razas y es especialmente efectivo en niños, disminuyendo la actividad de la enfermedad y los brotes graves.</p>
Young Ho Lee	Pharmacology (Suiza)	2023	Eficacia comparativa y seguridad de agentes biológicos en el tratamiento de la nefritis lúpica	Meta-análisis	<p>Se incluyeron nueve ECA que evaluaron rituximab, abatacept, belimumab, anifrolumab, obinutuzumab, ocrelizumab e interleucina-2 (IL-2) en dosis bajas en 1480 pacientes.</p> <p>Las dosis bajas de IL-2, obinutuzumab, rituximab y belimumab lograron una remisión completa en una proporción significativa de los encuestados en comparación con el grupo de control.</p> <p>La probabilidad de clasificación basada en la superficie bajo la curva de clasificación acumulativa (SUCRA) indicó que las dosis bajas de IL-2 tenían la mayor probabilidad de lograr una remisión completa, seguida de obinutuzumab, rituximab, belimumab, anifrolumab, abatacept, ocrelizumab y el control.</p> <p>El riesgo de eventos adversos graves (AAG) tendió a ser menor para dosis bajas de IL-2, rituximab, belimumab y obinutuzumab que para el control.</p> <p>La clasificación basada en SUCRA indicó que la IL-2 tenía la mayor probabilidad de ser segura, seguida de rituximab, belimumab, obinutuzumab, control, anifrolumab, abatacept y ocrelizumab.</p>
Kang Li	Frontiers in Immunology (Suiza)	2022	Efectividad comparativa de rituximab y terapias de inducción comunes para la nefritis lúpica	Revisión sistemática y meta-análisis	<p>Se incluyeron diecinueve estudios con un total de 1566 pacientes.</p> <p>No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la remisión parcial (RP) y la infección entre los cuatro fármacos.</p> <p>RTX mostró una remisión completa (CR) significativamente mayor que MMF (OR = 2,60, 95% CrI = 1,00-7,10) y pareció ser más efectivo que CYC (OR = 4,20, 95% CrI = 1,70-14,00).</p> <p>MMF tuvo una mejor CR que CYC (OR = 1,60, 95% CrI = 1,00-3,20).</p> <p>TAC presentó una mejor respuesta general que CYC (OR = 3,70, 95% CrI = 1,20-12,00).</p>
Sanjeev Shrestha	Cureus (Reino Unido)	2021	belimumab en la nefritis lúpica	Revisión sistemática y meta-análisis	<p>En cuanto a CR y respuesta general, los valores de superficie máxima bajo la curva de ranking acumulativo (SUCRA) fueron del 96,94% para RTX y del 80,15% para TAC. El valor máximo de SUCRA de reacción de infección fue de 74,98% para RTX y el valor mínimo fue de 30,17% para TAC.</p> <p>En el análisis cuantitativo se incluyeron dos ensayos controlados aleatorios.</p> <p>Hubo 1,71 veces mayores probabilidades de respuesta renal completa en el grupo de belimumab que en el grupo de control (OR, 1,71; [IC] del 95 %).</p> <p>Se reporta un 34% menos de probabilidades de no tener respuesta entre el grupo de belimumab (OR, 0,66; IC del 95%, 0,45-0,96; I2 = 0%),</p> <p>adversos relacionados con el tratamiento (TRAE) (OR, 1,07; IC del 95 %, 0,74-1,56; I2 = 0%), eventos adversos graves relacionados con el tratamiento (OR, 0,54 ; IC del 95%, 0,15-1,96; I2 = 68%) e infecciones</p>

Author	Year	Study Design	Population	Intervention	Control	Outcomes	Conclusions
Richard Furia NEJM (EE- UU)	2020	Ensayo controlado, aleatorizado y de dos años de duración de biomarcador en la metástasis hepática	Multicéntrico Aleatorizado Controlado Doble ciego	> 18 años TFO de menos de 30 mm por minuto por 1.73 m ² de superficie corporal Frecuencia promedio de la reducción de citoferritina y el nivel de actividad de la proteína de fase II Recepción de terapia de reducción de citoferritina dentro de los 3 meses posteriores al ensayo	LES según los criterios de ACR Recepción de terapia de reducción de citoferritina dentro de los 3 meses posteriores al ensayo	Respuesta renal completa (proporción de pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGE) que no era peor que un 20% por debajo del valor antes de la administración renal (valor > 30 ml por minuto por 1.73 m ² de superficie corporal) sin uso de terapia de rescate) Respuesta renal completa (proporción de pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGE) que no era peor que un 20% por debajo del valor antes de la administración renal (valor > 30 ml por minuto por 1.73 m ² de superficie corporal) sin uso de terapia de rescate)	En la semana 104, significativamente más pacientes en el grupo de vandoparina que en el grupo de placebo tuvieron una respuesta renal de eficacia primaria (53% vs. 32%, odds ratio, 1.6; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1.2 a 2.3, P < 0.03) y una respuesta renal completa (30% frente a 20%, odds ratio, 1.7; IC del 95%, 1.1 a 2.7, P < 0.02). El riesgo de un evento relacionado con el riñón de nueva fase entre los pacientes que recibieron vandoparina que entre los que recibieron placebo (índice de riesgo, 0.5; IC del 95%, 0.34 a 0.77, P < 0.001). Más pacientes que recibieron vandoparina más la terapia estándar tuvieron una respuesta renal de eficacia primaria que aquellos que recibieron la terapia estándar sola. Las muertes asociadas a infecciones se equilibraron entre los dos grupos (3 pacientes en cada grupo) y los investigadores no atribuyeron directamente ninguna muerte a la metástasis hepática.
Brad Rovin The Lancet (Inglaterra)	2021	Eficacia y seguridad de vandoparina versus placebo para la metástasis hepática (AURORA 1): estudio de fase 3, doble ciego, aleatorizado, multicéntrico y controlado con placebo	Fase II Multicéntrico Aleatorizado Doble ciego	Diagnóstico de LES según ACR Embarazado o dando lactancia En el último trimestre del último año	NI, activa con terapia de infusión dentro de los 2 años que preceden al inicio de la combinación con clase II o III Tratamiento sintomático previo dentro de los últimos 6 meses	Respuesta renal completa a las 52 semanas (CUPCR-1 < 6.5 mg/mg, función renal estable definida como tasa de filtración glomerular estimada (TFGE) ≥ 30 ml/min/1.73 m ² o ninguna disminución confirmada desde el inicio en la TFGE de > 20%), sin administración de modificación de receptores y más de 10 mg de equidivalencia de prednisona por día durante 3 o más días consecutivos o durante 7 o más días durante las semanas 44 a 52, justo antes del inicio Flebotomía en combinación con micofenolato mofetil (1 g dos veces al día) y esteroides orales en dosis bajas en reducción Seguridad (reporte de efectos adversos)	La respuesta renal completa en la semana 52 se alcanzó en un número significativamente mayor de pacientes en el grupo de vandoparina que en el grupo de placebo (73 [81 %] de 178 pacientes frente a 40 [23 %] de 178 pacientes; odds ratio 2.65; IC 95% 1.64–4.27, p<0.001). El porcentaje de eventos adversos estuvo equilibrado entre los dos grupos. Se produjeron eventos adversos graves en 37 (21%) de 178 en el grupo de vandoparina y 38 (21%) de 178 pacientes en el grupo de placebo. El evento adverso grave más frecuente que involucró infección fue la neumonía, que ocurrió en 7 (4%) pacientes en el grupo de vandoparina y en 6 (4%) pacientes en el grupo de placebo. En total de seis pacientes ocurrieron durante el estudio o el período de seguimiento del estudio (un (14%) paciente en el grupo de vandoparina y cinco (34%) pacientes en el grupo de placebo). Los investigadores consideraron que ninguno de los eventos que provocaron la muerte estuvieron relacionados con los tratamientos del estudio. Vandoparina en combinación con MMF y esteroides en dosis bajas produjo una tasa de respuesta renal completa clínica y estadísticamente superior en comparación con el MMF y esteroides en dosis bajas solos, con un perfil de seguridad comparable. Vandoparina en combinación con MMF y esteroides en dosis bajas produjo una tasa de respuesta renal completa clínica y estadísticamente superior en comparación con el MMF y esteroides en dosis bajas solos, con un perfil de seguridad comparable.
Brad Rovin Kidney International (Francia)	2019	Un estudio aleatorizado, controlado, doble ciego que compara la eficacia y seguridad de la vandoparina con dosis variables con placebo para lograr la remisión en pacientes con nefritis lúpica activa	Fase II Multicéntrico Aleatorizado Doble ciego	18 a 75 años con 4 criterios del ACR para LES TFO < 45 ml/min por 1.73 m ² Potasio sérico > 0.5 mmol/L	Recepción de infusión que recibió NI activa de Clase II, III o V dentro de los 6 meses posteriores a la evaluación.	Respuesta renal completa a las 24 semanas (ver estudio base II) Respuesta renal completa a las 48 semanas	La CRP en la semana 24 fue abarcada por 29 (32.6%) sujetos en el grupo de vandoparina en dosis baja, 24 (27.3%) sujetos en el grupo de vandoparina en dosis alta y 17 (19.3%) sujetos en el grupo de placebo (CR = 2.03) para vandoparina en dosis bajas versus placebo. La tasa de CRP significativamente mejor en el grupo de vandoparina en dosis bajas se alcanzó a las 24 semanas, y las CRP también fueron significativamente más comunes en el grupo de vandoparina en dosis altas que en el grupo de placebo a las 48 semanas. Hubo más eventos adversos graves en ambos grupos de vandoparina y más muertes en el grupo de dosis alta en comparación con los grupos de placebo y de vandoparina en dosis bajas (11.2%, 1.9% y 2.9%, respectivamente). Estos resultados sugieren que la edición de dosis bajas de vandoparina el mejoramiento de niveles y contorneados para la terapia de reducción de NI, activa produce una respuesta renal superior en comparación con el micofenolato de metilato y corticosteroides solos, pero se desmarcan localmente más allá de nuestro objetivo, en la fase II.



Copyright © 2024 María Isabel Bojórquez Ortiz e Izabel Paola Hernández Cabrera

Esta obra se encuentra protegida por una licencia internacional [Creative Commons 4.0 \(CC BY-NC-SA 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/). Usted es libre de: **Compartir** – copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato. **Adaptar** – remezclar, transformar y construir a partir del material. La licenciente no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia. Bajo los siguientes términos: **Atribución** – Usted debe dar crédito de manera adecuada, brindar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios. Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciente. **No comercial** – Usted no puede hacer uso del material con propósitos comerciales. **Compartir igual** – Si remezcla, transforma o crea a partir del material, debe distribuir su contribución bajo la misma licencia del original. **No hay restricciones adicionales** – No puede aplicar términos legales ni medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia. [Texto completo de la licencia](#)