



**Biblioteca
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

Tratamiento inmunosupresor para la nefritis lúpica proliferativa (Revisión)

Tunnicliffe DJ, Palmer SC, Henderson L, Masson P, Craig JC, Tong A, Singh-Grewal D, Flanc RS, Roberts MA, Webster AC, Strippoli GFM

Tunnicliffe DJ, Palmer SC, Henderson L, Masson P, Craig JC, Tong A, Singh-Grewal D, Flanc RS, Roberts MA, Webster AC, Strippoli GFM.

Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis
(Tratamiento inmunosupresor para la nefritis lúpica proliferativa).

Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 6. Art. No.: CD002922.

DOI: [10.1002/14651858.CD002922.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002922.pub4).

www.cochranelibrary.com/es

[Revisión de intervención]

Tratamiento inmunosupresor para la nefritis lúpica proliferativa

David J Tunnicliffe^{1,2}, Suetonia C Palmer³, Lorna Henderson⁴, Philip Masson⁵, Jonathan C Craig^{1,6,7}, Allison Tong^{1,2}, Davinder Singh-Grewal⁸, Robert S Flanc⁹, Matthew A Roberts¹⁰, Angela C Webster^{1,6,11}, Giovanni FM Strippoli^{1,6,12,13,14}

¹Sydney School of Public Health, The University of Sydney, Sydney, Australia. ²Centre for Kidney Research, The Children's Hospital at Westmead, Westmead, Australia. ³Department of Medicine, University of Otago Christchurch, Christchurch, New Zealand. ⁴Renal Department, NHS Lothian, Edinburgh, UK. ⁵Department of Renal Medicine, Royal Free London NHS Foundation Trust, London, UK. ⁶Cochrane Kidney and Transplant, Centre for Kidney Research, The Children's Hospital at Westmead, Westmead, Australia. ⁷College of Medicine and Public Health, Flinders University, Adelaide, Australia. ⁸Department Paediatric Rheumatology, The Sydney Children's Hospitals Network, Westmead, Australia. ⁹Department of Nephrology, Monash Medical Centre, Clayton, Australia. ¹⁰Eastern Health Clinical School, Monash University, Box Hill, Australia. ¹¹Centre for Transplant and Renal Research, Westmead Millennium Institute, The University of Sydney at Westmead, Westmead, Australia. ¹²Department of Emergency and Organ Transplantation, University of Bari, Bari, Italy. ¹³Medical Scientific Office, Diaverum, Lund, Sweden. ¹⁴Diaverum Academy, Bari, Italy

Dirección de contacto: David J Tunnicliffe, Sydney School of Public Health, The University of Sydney, c/- Centre for Kidney Research, The Children's Hospital at Westmead, Westmead, NSW, 2145, Australia. david.tunnicliffe@health.nsw.gov.au.

Grupo Editorial: Grupo de Riñón y Trasplante.

Estado y fecha de publicación: Nueva búsqueda de estudios y actualización de contenidos (con cambios en las conclusiones), publicada en el número 6, 2018.

Referencia: Tunnicliffe DJ, Palmer SC, Henderson L, Masson P, Craig JC, Tong A, Singh-Grewal D, Flanc RS, Roberts MA, Webster AC, Strippoli GFM. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis (Tratamiento inmunosupresor para la nefritis lúpica proliferativa). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 6. Art. No.: CD002922. DOI: [10.1002/14651858.CD002922.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002922.pub4).

Copyright © 2018 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

RESUMEN

Antecedentes

La ciclofosfamida, en combinación con los corticosteroides, ha sido el tratamiento de primera línea para la inducción de la remisión de la enfermedad en la nefritis lúpica proliferativa, con una reducción de la muerte a los cinco años desde más del 50% en los años cincuenta y sesenta hasta menos del 10% en los años recientes. Hubo varias estrategias terapéuticas disponibles, diseñadas para mejorar las tasas de remisión y disminuir la toxicidad. Los tratamientos, que incluyen el micofenolato mofetilo (MMF) y los inhibidores de la calcineurina, solos y en combinación, pueden tener tasas de remisión equivalentes o mejores, una toxicidad inferior (menos alopecia e insuficiencia ovárica) y efectos inciertos sobre la muerte, la insuficiencia renal terminal (IRT) y la infección. Ésta es una actualización de una revisión Cochrane publicada por primera vez en 2004 y actualizada en 2012.

Objetivos

El objetivo fue evaluar la evidencia y evaluar los efectos beneficiosos y perjudiciales de diferentes tratamientos inmunosupresores en pacientes con nefritis lúpica comprobada con biopsia. Se analizaron las siguientes preguntas con respecto al tratamiento de la nefritis lúpica proliferativa: 1) ¿Los agentes inmunosupresores nuevos son superiores a ciclofosfamida más corticosteroides o tienen la misma efectividad? 2) ¿Qué agentes, dosis, vías de administración y duración del tratamiento se deben utilizar? 3) ¿Qué efectos tóxicos ocurren con los diferentes regímenes terapéuticos?

Métodos de búsqueda

Se realizaron búsquedas en el registro especializado del Grupo Cochrane de Riñón y Trasplante (Cochrane Kidney and Transplant Specialised Register) hasta el 2 de marzo de 2018, con apoyo del especialista en información y el uso de términos de búsqueda relevantes para esta revisión. Los estudios en el registro especializado se identifican mediante búsquedas en CENTRAL, MEDLINE y EMBASE, en actas de congresos, en el International Clinical Trials Register (ICTRP) Search Portal, y en ClinicalTrials.gov.

Crterios de seleccin

Se incluyeron los ensayos controlados aleatorios (ECA) y los ensayos controlados cuasialeatorios que compararon cualquier tratamiento inmunosupresor para la nefritis lúpica de clase III, IV, V+III y V+VI comprobada con biopsia en pacientes adultos o pediátricos.

Obtención y análisis de los datos

Dos autores de la revisin, de forma independiente, resumieron los datos y evaluaron los riesgos de sesgo. Los resultados dicotmicos se calcularon como cociente de riesgos (CR) y las mediciones en escalas continuas se calcularon como diferencias de medias (DM) con intervalos de confianza (IC) del 95%. Los resultados primarios fueron la muerte (todas las causas) y la remisin completa de la enfermedad para el tratamiento de induccin y la recaída de la enfermedad para el tratamiento de mantenimiento. La certeza de la evidencia se determinó mediante GRADE.

Resultados principales

En esta actualizacin de la revisin, se identificaron 26 estudios nuevos, lo que dio lugar a la inclusin de 74 estudios con 5175 participantes en total. Veintinueve estudios incluyeron a ni os menores de 18 aos de edad con nefritis lúpica; sin embargo, solo dos estudios examinaron exclusivamente el tratamiento de la nefritis lúpica en pacientes menores de 18 aos de edad.

Tratamiento de induccin

Sesenta y siete estudios (4791 participantes; mediana de 12 meses de duracin [intervalo 2,5 a 48 meses]) informaron sobre el tratamiento de induccin. Los efectos de todas las estrategias terapéuticas sobre la muerte (todas las causas) y la IRT no estuvieron claros (evidencia de certeza muy baja) debido a que este resultado ocurrió con muy poca frecuencia. En comparacin con la ciclofosfamida intravenosa (IV), el MMF puede haber aumentado la remisin completa de la enfermedad (CR 1,17; IC del 95%: 0,97 a 1,42; evidencia de baja certeza), aunque el intervalo de efectos incluye la posibilidad de poca o ninguna diferencia.

En comparacin con la ciclofosfamida IV, el MMF probablemente se asocia con una reduccin en la alopecia (CR 0,29; IC del 95%: 0,19 a 0,46; 170 menos [129 menos a 194 menos] por 1000 pacientes) (evidencia de certeza moderada), un aumento de la diarrea (CR 2,42; IC del 95%: 1,64 a 3,58; 142 más [64 más a 257 más] por 1000 pacientes) (evidencia de certeza moderada) y puede haber logrado poco o ningún cambio en la infeccin grave (CR 1,02; IC del 95%: 0,67 a 1,54; dos menos [38 menos a 62 más] por 1000 pacientes) (evidencia de baja certeza). No se sabe si el MMF disminuyó la insuficiencia ovárica en comparacin con la ciclofosfamida IV debido a que la certeza de la evidencia fue muy baja (CR 0,36; IC del 95%: 0,06 a 2,18; 26 menos [39 menos a 49 más] por 1000 pacientes). Los estudios en general no estaban diseados para medir la IRT.

El MMF combinado con tacrolimús puede haber aumentado la remisin completa de la enfermedad (CR 2,38; IC del 95%: 1,07 a 5,30; 336 más [17 a 1048 más] por 1000 pacientes) (evidencia de baja certeza) en comparacin con la ciclofosfamida IV; sin embargo, aún no están claros los efectos sobre la alopecia, la diarrea, la insuficiencia ovárica ni la infeccin grave. En comparacin con el estándar de atencin, los efectos de los productos biológicos sobre la mayoría de los resultados no están claros debido a la certeza baja a muy baja de la evidencia.

Tratamiento de mantenimiento

Nueve estudios (767 participantes; mediana 30 meses de duracin [intervalo seis a 63 meses]) informaron sobre el tratamiento de mantenimiento. En el tratamiento de mantenimiento, la recaída de la enfermedad probablemente aumenta con la azatioprina en comparacin con el MMF (CR 1,75; IC del 95%: 1,20 a 2,55; 114 más [30 a 236 más] por 1000 pacientes) (evidencia de certeza moderada). Se compararon otras múltiples intervenciones como tratamiento de mantenimiento, pero los datos de resultado de los pacientes fueron escasos, lo que dio lugar a estimaciones poco precisas.

Conclusiones de los autores

En esta actualizacin de la revisin, los estudios que evaluaron el tratamiento para la nefritis lúpica proliferativa no estuvieron diseados para evaluar la muerte (todas las causas) ni la IRT. El MMF puede dar lugar a un aumento en la remisin completa de la enfermedad en comparacin con IV ciclofosfamida, con un perfil de eventos adversos aceptable, aunque la certeza de la evidencia fue baja e incluyó la posibilidad de ninguna diferencia. La calcineurina combinada con una dosis inferior de MMF puede mejorar la induccin de la remisin de la enfermedad en comparacin con la ciclofosfamida IV, pero el perfil de seguridad comparativo de estos tratamientos no está claro. La azatioprina puede aumentar la recaída de la enfermedad como tratamiento de mantenimiento en comparacin con el MMF.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Tratamiento inmunosupresor para los pacientes con nefritis lúpica proliferativa

¿Cuál es el problema?

En el lupus, el sistema inmunológico del cuerpo para combatir la infeccin ataca diferentes partes del cuerpo, incluidos los riñones. Alrededor de la mitad de todos los pacientes con lupus presentan problemas renales. Se calcula que uno de cada diez pacientes que

presentan enfermedad renal por lupus (nefritis lúpica) puede desarrollar insuficiencia renal. El objetivo del tratamiento es proteger la función renal y evitar los efectos secundarios.

Aunque la esperanza de vida de los pacientes que tienen lupus ha mejorado extraordinariamente, los tratamientos disponibles pueden causar efectos secundarios graves como alopecia, infección grave e infertilidad. Es importante saber qué tratamientos ayudan a tratar el lupus a la vez que causan la menor cantidad de efectos secundarios.

¿Qué se hizo?

Se realizaron búsquedas en el Registro Especializado Cochrane de Riñón y Trasplante hasta el 2 de marzo de 2018 y se combinaron todos los estudios que examinaron los tratamientos que procuran controlar el sistema inmunológico del cuerpo para la nefritis lúpica.

¿Qué se encontró?

En esta actualización de la revisión, fue posible estudiar 74 estudios que incluyeron a 5175 pacientes con nefritis lúpica. Los tratamientos incluyeron ciclofosfamida intravenosa (administrada a través de un vena), micofenolato mofetilo (MMF) oral (comprimidos por vía oral), azatioprina y tacrolimús (utilizados solos o junto con MMF). También se encontraron estudios de tratamientos llamados terapias "biológicas", que se han diseñado para cambiar partes muy específicas del sistema inmunológico del cuerpo que provocan que se ataque a sí mismo. Se consideraron en particular resultados clave como si el tratamiento evitó que los pacientes necesitaran diálisis y si controló el daño del lupus al tejido renal (llamado remisión). También se consideraron los efectos secundarios graves como la muerte, la infección, la infertilidad y la alopecia.

Después de combinar los estudios disponibles, en comparación con la ciclofosfamida, el MMF puede ser mejor para lograr el control del daño del lupus a los riñones. Sin embargo, el intervalo del efecto real puede indicar que el MMF puede lograr poca o ninguna diferencia en la remisión de la enfermedad en comparación con el tratamiento con ciclofosfamida. El tratamiento con MMF administrado con tacrolimús puede dar lugar a una mayor remisión de la enfermedad. El MMF puede dar lugar a menos alopecia y a un empeoramiento de la diarrea, pero no existe seguridad en cuanto a si el MMF reduce la infertilidad u otros efectos secundarios graves. El MMF fue mejor que la azatioprina para prevenir la nefropatía a más largo plazo. Ninguno de los estudios señaló si el tratamiento tuvo efectos sobre la muerte o la necesidad de diálisis y la certeza de la evidencia fue muy baja en cuanto a la administración de productos biológicos en los pacientes con nefritis lúpica.

Conclusiones

Los pacientes con nefritis lúpica pueden tener resultados similares o algo mejores cuando se tratan con MMF o MMF con tacrolimús en comparación con los pacientes que reciben ciclofosfamida intravenosa. Aún no existe certeza en cuanto a cuál es el mejor tratamiento para la nefritis lúpica con el objetivo de proteger contra la necesidad de diálisis a más largo plazo.