

b. Tratamiento farmacológico 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?

Introducción

Luego de culminar la fase de inducción se inicia la fase de mantenimiento, la cual tiene el objetivo de consolidar y sostener la respuesta renal así como prevenir las recaídas, progresión a falla renal, y disminuir el riesgo de mortalidad. Para ello, como terapia inicial se suele brindar azatioprina (AZA) o micofenolato mofetilo (MMF) en lugar de ciclofosfamida (CYC) endovenosa, todos en combinación con glucocorticoides (GC), ya que presentaron similar eficacia y menos eventos adversos.

Al momento, aún es debatible la elección entre AZA o MMF como terapia inicial ya que los estudios aún no son concluyentes en cuanto a la superioridad de alguno de los fármacos, y no todos evalúan desenlaces importantes para los pacientes como por ejemplo los relacionados a fertilidad. Por ello, debido a la incertidumbre sobre los beneficios y daños del MMF en comparación a la AZA, se decidió plantear esta pregunta.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
6	Adultos con nefritis lúpica clase I a V no refractarios, en fase de mantenimiento	MMF más GC / AZA más GC	• Mortalidad • Falla renal (estadio G5) • Recaída renal • Duplicación de creatinina sérica • Infección de cualquier tipo • Infección por virus de Herpes Zoster • Falla ovárica • Irregularidad menstrual • Leucopenia • Alopecia • Eventos adversos gastrointestinales • Descontinuación del tratamiento

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**).

Se encontraron diez RS publicadas como artículos científicos: Zhu 2007 (63), Feng 2013 (64), Maneiro 2014 (65), Tian 2015 (66), Lee 2016 (67), Singh 2016 (68), Palmer 2017 (59), Tunnicliffe 2018 (26), Deng 2019 (69), Zhang 2020 (35). A continuación, se resumen las características de las RS encontradas.

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios
Zhang 2020	8/16	Enero 2018	2 ECA	• Recaída renal
Deng 2019	9/16	Octubre 2017	7 ECA	• Mortalidad • Falla renal (estadio G5) • Recaída renal • Duplicación de la creatinina sérica • Infección de cualquier tipo • Eventos adversos gastrointestinales • Amenorrea • Leucopenia
Tunncliffe 2018	15/16	Marzo 2018	4 ECA	• Recaída renal (estadio G5) • Mortalidad • Duplicación de la creatinina • Infección de cualquier tipo • Leucopenia • Eventos adversos gastrointestinales • Falla ovárica • Infección de cualquier tipo • Malignidad • Alopecia • Toxicidad ósea • Proteinuria diaria
Palmer 2017	13/16	Julio 2016	8 ECA	• Recaída de la enfermedad
Singh 2016	8/16	Septiembre 2013	6/65 ECA	• Falla renal (estadio G5) • Respuesta renal • Recaída renal • Deterioro de la función renal • Malignidad • Infección por virus Herpes zoster • Eventos adversos gastrointestinales • Alopecia • Náuseas • Mortalidad • Diabetes/hiperglicemia
Lee 2016	6/16	Abril 2016	4 ECA	• Eventos adversos • Infección de cualquier tipo • Leucopenia • Recaída renal
Tian 2015	9/16	Junio 2012	4 ECA	• Insuficiencia renal
Maneiro 2014	8/16	Marzo 2013	5 ECA	• Recaída renal • Respuesta renal • Falla renal (estadio G5) • Duplicación de la creatinina sérica • Mortalidad • Descontinuación del tratamiento

Feng 2013	4/16	No menciona	4 ECA	• Mortalidad • Falla renal (estadio G5) • Recaída renal • Duplicación de la creatinina sérica • Leucopenia • Amenorrea • Infección de cualquier tipo • Eventos adversos gastrointestinales
Zhu 2007	8/16	Junio 2006	2 ECA	• Mortalidad • Falla renal (estadio G5) • Recaída renal • Duplicación de la creatinina sérica • Amenorrea • Infección por virus de Herpes Zoster

Evidencia por cada desenlace:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- **Mortalidad:**
 - Para este desenlace se contó con seis RS: Zhu 2007, Feng 2013, Maneiro 2014, Singh 2016, Tunnicliffe 2018, y Deng 2019.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Deng 2019**, debido a que realizó su búsqueda más recientemente, e incluyó mayor número de estudios.
 - Para mortalidad, la RS realizó un MA de 7 ECA (n=601) con las siguientes características:
 - La **población** fueron pacientes con NL clase III (o III + IV), IV (o IV + V), y V. Los participantes en mayor porcentaje eran de procedencia china, la mayoría fueron mujeres, y la edad más frecuente varió de 27.1 a 39 años.
 - La **intervención** fue MMF (1-2g/día) por vía oral durante 12 a 72 meses de seguimiento. Además se brindó GC a dosis más bajas posibles.
 - El **comparador** fue AZA (1.5-2 mg/kg/día) por vía oral durante 12 a 72 meses de seguimiento. Además se brindó GC a dosis más bajas posibles.
 - El **desenlace** fue definido en la RS y fue evaluado hasta los 12 a 72 meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (octubre 2017).
- **Falla renal (estadio G5):**
 - Para este desenlace se contó con cinco RS: Zhu 2007, Feng 2013, Maneiro 2014, Singh 2016, y Deng 2019.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Deng 2019** debido a que realizó su búsqueda más recientemente e incluyó el mayor número de estudios
 - Para este desenlace, la RS realizó un MA de 5 ECA (n=514) con las siguientes características:
 - La **población** fueron pacientes con NL clase III (o III + IV), IV (o IV + V), V. Los participantes eran principalmente de procedencia china, la mayoría fueron mujeres, y la edad más frecuente vario entre 27.1 a 41.8 años.

- La **intervención** fue MMF (1-2 g/día) por vía oral durante 36 a 72 meses de seguimiento. Además se brindó GC a dosis más bajas posibles.
 - El **comparador** fue AZA (1.5-2 mg/kg/día) por vía oral durante 36 -72 meses de seguimiento. Además se brindó GC a dosis más bajas posibles.
 - El **desenlace** fue definido como enfermedad renal terminal con tasa de filtración glomerular (TFGe) < 15 mL/min o necesidad de diálisis de mantenimiento a largo plazo o trasplante renal. El desenlace fue evaluado hasta los 36 a 72 meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (octubre 2017).
- Recaída renal:
 - Para este desenlace se contó con nueve RS: Zhu 2007, Feng 2013, Maneiro 2014, Singh 2016, Lee 2016, Palmer 2017, Tunnicliffe 2018, Deng 2019 y Zhang 2020.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Deng 2019** por las razones mencionadas anteriormente.
 - Para este desenlace, la RS realizó un MA de 7 ECA (n=558). Con las siguientes características:
 - La **población** fueron pacientes con NL clase III (o III + IV), IV (o IV + V), V. Los participantes en su mayoría eran de procedencia china, principalmente fueron mujeres, y la edad más frecuente vario de 27.1 a 41.8 años.
 - La **intervención** fue MMF (1-2 g/día) por vía oral durante 12 a 72 meses de seguimiento. Además se brindó GC a dosis más bajas posibles.
 - El **comparador** fue AZA (1.5-2 mg/kg/día) por vía oral durante 12 -72 meses de seguimiento. Además se brindó GC a dosis más bajas posibles.
 - El **desenlace** fue definido por una duplicación del cociente proteína: creatinina urinaria o por un aumento del nivel de creatinina sérica del 50 por ciento o más durante más de un mes, o por un aumento de la proteinuria sin modificación de la creatinina sérica (exacerbación proteinúrica). El desenlace fue evaluado hasta 12 a 72 meses de seguimiento
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (octubre 2017).
- Duplicación de creatinina sérica:
 - Para este desenlace se contó con cinco RS: Zhu 2007, Feng 2013, Maneiro, Tunnicliffe 2018 y Deng 2019.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Deng 2019** por las razones mencionadas anteriormente.
 - Para este desenlace, la RS realizó un MA de 5 ECA (n=514) con las siguientes características:
 - La **población**, la **intervención** y el **comparador** fueron descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como presentar un incremento de dos o más veces el valor de creatinina sérica basal y evaluado hasta los 36 a 72 meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (octubre 2017).
- Infección de cualquier tipo:

- Para este desenlace se contó con cuatro RS: Feng 2013, Lee 2016, Tunnicliffe 2018 y Deng 2019.
- Se decidió tomar como referencia la RS de **Deng 2019** por las razones mencionadas anteriormente.
- Para este desenlace, la RS realizó un MA de 4 ECA (n=255) con las siguientes características:
 - La **población** fueron pacientes con nefritis lúpica clase III (o III + IV), IV (o IV + V), V. Los participantes en su mayoría eran de procedencia china, en mayor porcentaje fueron mujeres, y la edad más frecuente vario de 32 a 41.8 años.
 - La **intervención** fue MMF (1-2 g/día) por vía oral durante 12 a 63 meses de seguimiento. Además se brindó GC a dosis más bajas posibles.
 - El **comparador** fue AZA (1.5-2 mg/kg/día) por vía oral durante 12 a 63 meses de seguimiento. Además se brindó GC a dosis más bajas posibles.
 - El **desenlace** fue definido como la ocurrencia de cualquier tipo de infección (del tracto respiratorio superior e inferior, del tracto urinario, de piel, entre otros, excluyendo infección por Virus de Herpes Zoster). El desenlace fue evaluado hasta los 12 a 63 meses de seguimiento
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (octubre 2017).
- Infección por virus de Herpes Zoster:
 - Para este desenlace se contó con siete RS: Zhu 2007, Singh 2016, Tunnicliffe 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tunnicliffe 2018**, debido a que fue la de mayor calidad y realizó la búsqueda más recientemente.
 - Para este desenlace, la RS realizó un MA de 1 ECA (n=105) con las siguientes características:
 - La **población** fueron pacientes con NL clase III (o III + IV), IV (o IV + V), V. Los participantes eran de procedencia europea, la mayoría fueron mujeres, con una edad promedio aproximada de 33 años.
 - La **intervención** fue MMF (2 g/día) por vía oral durante 48 meses de seguimiento. Además se brindó GC a dosis más bajas posibles.
 - El **comparador** fue AZA (2 g/día) por vía oral durante 48 meses de seguimiento. Además se brindó GC a dosis más bajas posibles.
 - El **desenlace** fue definido como la ocurrencia de infección por virus de Herpes Zoster hasta 48 meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2018).
- Falla ovárica:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Tunnicliffe 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tunnicliffe 2018**, debido a que fue la de mayor calidad y realizó la búsqueda más recientemente.
 - Para este desenlace, la RS realizó un MA de 2 ECA (n=177) con las siguientes características:
 - La **población** fueron pacientes con NL clase III, IV o V. Los participantes eran principalmente de procedencia europea, la mayoría fueron mujeres, y la edad más frecuente vario de 27.1 a 33 años.
 - La **intervención** fue MMF (2 g/día) por vía oral durante 36 a 48 meses de seguimiento. Además, recibieron inicialmente prednisona oral (1 mg/kg).

- El **comparador** fue AZA (2 mg/kg/día) por vía oral, durante 36 a 48 meses de seguimiento. Además, recibieron inicialmente prednisona oral (1 mg/kg).
 - El desenlace fue definido como el desarrollo de amenorrea “importante” hasta 36 a 48 meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2018).
- Irregularidad menstrual:
 - Para este desenlace se contó con tres RS: Zhu 2007, Feng 2013 y Deng 2019.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Deng 2019** por las razones mencionadas anteriormente.
 - Para este desenlace, la RS realizó un MA de 5 ECA (n=306). Con las siguientes características:
 - La **población**, la **intervención** y el **comparador** fueron descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como ausencia de menstruación durante 12 meses o más. Este desenlace fue evaluado hasta los 12 a 63 meses de seguimiento
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (octubre 2017).
- Leucopenia:
 - Para este desenlace se contó con cuatro RS: Feng 2013, Lee 2016, Lee 2016, Tunnicliffe 2018 y Deng 2019.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Deng 2019**, la que realizó su búsqueda más recientemente, la que incluyó el mayor número de estudios y expresó los efectos mediante medidas de asociación apropiadas.
 - Para este desenlace, la RS realizó un MA de 6 ECA (n=562) con las siguientes características:
 - La **población**, la **intervención** y el **comparador** fueron descritos previamente.
 - El **desenlace** de leucopenia fue definido como la ocurrencia de un recuento de glóbulos blancos, $\leq 4 \times 10^9$ células/L, hasta 12 a 63 meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (octubre 2017).
- Alopecia:
 - Para este desenlace se contó con dos RS: Singh 2016, Tunnicliffe 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tunnicliffe 2018** por las razones mencionadas anteriormente.
 - Para este desenlace, la RS realizó un MA de 3 ECA (n=412) con las siguientes características:
 - La **población** fueron pacientes con NL clase III (o III + IV), IV (o IV + V), y V. Los participantes eran de procedencia principalmente europea, la mayoría fueron mujeres, y la edad más frecuente vario de 27.1 a 33 años.
 - La **intervención** fue MMF (2 g/día) por vía oral durante 36 a 48 meses de seguimiento. Además, recibieron inicialmente prednisona oral (1 mg/kg).
 - El **comparador** fue AZA (2 mg/kg/día) por vía oral durante 36 a 48 meses de seguimiento. Además, recibieron inicialmente prednisona oral (1 mg/kg).

- El **desenlace** fue definido como la ocurrencia de alopecia evaluado hasta los 36 a 48 meses de seguimiento
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2018).
- Eventos adversos gastrointestinales:
 - Para este desenlace se contó con tres RS: Singh 2016, Tunncliffe 2018 y Deng 2019.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Deng 2019** por las razones mencionadas anteriormente.
 - Para este desenlace, la RS realizó un MA de 3 ECA (n=248) con las siguientes características:
 - La **población** fueron pacientes con nefritis lúpica clase III (o III + IV), IV (o IV + V), V. Los participantes eran de procedencia China, la mayoría fueron mujeres, y la edad más frecuente vario de 27.1 a 41.8 años.
 - La **intervención** fue MMF (1-2 g/día) por vía oral durante 36 a 63 meses de seguimiento. Además, se administró prednisolona a dosis bajas (0.8 mg/kg/d) por vía oral.
 - El **comparador** fue AZA (1.5-2 mg/kg/día) por vía oral durante 36 a 63 meses de seguimiento. Además, se administró prednisolona a dosis bajas (0.8 mg/kg/d) por vía oral.
 - El **desenlace** fue definido como la ocurrencia de nauseas y/o vómitos y evaluado hasta los 36 a 63 meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (octubre 2017).
- Descontinuación del tratamiento:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Maneiro 2014.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Maneiro 2014**, debido a que utilizó métodos estadísticos apropiados para este desenlace.
 - Para este desenlace, la RS realizó un MA de 3 ECA (n=394) con las siguientes características:
 - La **población** fueron pacientes con nefritis lúpica clase III (o III + IV), IV (o IV + V), V. Los participantes eran de procedencia china y europea, la mayoría fueron mujeres, y la edad más frecuente vario de 31.0 a 41.8 años.
 - La **intervención** fue MMF (1-2 g/día) por vía oral durante 36 a 63 meses de seguimiento.
 - El **comparador** fue AZA (1.5-2 mg/kg/día) por vía oral durante 36 a 63 meses de seguimiento.
 - El **desenlace** fue evaluado hasta los 36 a 63 meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que los resultados fueron congruentes con la RS de búsqueda más reciente.

Tabla de Resumen de la Evidencia (*Summary of Findings, SoF*):

Población: Adultos con nefritis lúpica clase I a V, en fase de mantenimiento. Intervención: Micofenolato (MMF) + Glucocorticoides (GC) Comparador: Azatioprina (AZA) + Glucocorticoides (GC) Autores: Zhamanda N. Ortiz-Benique, Sergio Goicochea-Lugo Bibliografía por desenlace: • Mortalidad: RS de Deng 2019 • Falla renal: RS de Deng 2019 • Recaída renal: RS de Deng 2019 • Duplicación de la creatinina sérica: RS de Deng 2019 • Infección de cualquier tipo: RS de Deng 2019 • Infección por virus Herpes Zoster: RS de Tunnicliffe 2018 • Falla ovárica: RS de Tunnicliffe 2018 • Irregularidad menstrual: RS de Deng 2019 • Leucopenia: RS de Deng 2019 • Alopecia: RS de Tunnicliffe 2018 • Eventos adversos gastrointestinales: RS de Deng 2019 • Descontinuación de tratamiento: RS de Maneiro 2014							
Beneficios:							
Desenlaces (outcomes)	Nº, diseño estudio y participantes	Comparador: AZA + GC	Intervención: MMF + GC	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Mortalidad (seguimiento: 12 - 72 meses)	7 ECA (601)	11/294 (3.7%)	5/307 (1.6%)	RR: 0.52 (0.19 a 1.40)	18 menos por 1000 (de 30 menos a 15 más)	⊕○○○ MUY BAJA _{a,b,c}	CRÍTICO
Falla renal (estadio G5) (seguimiento: 36 - 72 meses)	5 ECA (514)	9/252 (3.6%)	4/262 (1.5%)	RR: 0.56 (0.18 a 1.74)	16 menos por 1000 (de 29 menos a 26 más)	⊕○○○ MUY BAJA _{d,b,e}	CRÍTICO
Recaída renal (seguimiento: 12 - 72 meses)	7 ECA (558)	62/270 (23%)	49/288 (17.0%)	RR: 0.76 (0.54 a 1.07)	55 menos por 1000 (de 106 menos a 16 más)	⊕○○○ MUY BAJA _{a,f}	CRÍTICO
Daños:							
Desenlaces (outcomes)	Nº, diseño estudio y participantes	Comparador: AZA + GC	Intervención: MMF + GC	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Duplicación de creatinina sérica (seguimiento: 36 - 72 meses)	5 ECA (514)	18/252 (7.1%)	9/262 (3.4%)	RR: 0.51 (0.23 a 1.14)	35 menos por 1000 (de 55 menos a 10 más)	⊕○○○ MUY BAJA _{d,b,f}	CRÍTICO
Infección de cualquier tipo (seguimiento: 12 - 63 meses)	4 ECA (255)	71/124 (57.3%)	53/131 (40.5%)	RR: 0.61 (0.29 a 1.30)	223 menos por 1000 (de 407 menos a 172 más)	⊕○○○ MUY BAJA _{g,h,b,c}	IMPORTANTE
Infección por virus Herpes Zoster (seguimiento: 48 meses)	3 ECA (208)	11/102 (10.8%)	8/106 (7.5%)	RR: 0.75 (0.30 a 1.87)	27 menos por 1000 (de 75 menos a 94 más)	⊕○○○ MUY BAJA _{a,b,k}	IMPORTANTE
Falla ovárica (seguimiento: 36 - 48 meses)	2 ECA (177)	3/88 (3.4%)	4/89 (4.5%)	RR: 1.30 (0.29 a 5.73)	11 más por 1000 (de 24 menos a 161 más)	⊕○○○ MUY BAJA _{i,b,m}	CRÍTICO

Irregularidad menstrual (seguimiento: 12 – 63 meses)	5 ECA (306)	19/148 (12.8%)	4/158 (2.5%)	RR: 0.28 (0.10 a 0.78)	92 menos por 1000 (de 116 menos a 28 menos)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE
Leucopenia (seguimiento: 12 – 63 meses)	6 ECA (562)	31/275 (11.3%)	3/287 (1%)	RR: 0.16 (0.06 a 0.40)	95 menos por 1000 (de 106 menos a 68 menos)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE
Alopecia (seguimiento: 36 - 48 meses)	3 ECA (412)	13/203 (6.4%)	14/209 (6.7%)	RR: 1.05 (0.51 a 2.15)	3 menos por 1000 (de 31 menos a 74 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,c}	IMPORTANTE
Eventos adversos gastrointestinales (seguimiento: 36 – 63 meses)	3 ECA (248)	17/123 (13.8%)	25/125 (20%)	RR: 1.45 (0.83 a 2.53)	62 más por 1000 (de 23 menos a 211 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{i,b,j}	IMPORTANTE
Descontinuación del tratamiento (seguimiento: 36 – 63 meses)	3 ECA (394)	NR	NR	RR: 0.60 (0.41 a 0.88)	NR	⊕○○○ MUY BAJA ^{n,b,f}	IMPORTANTE

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado; IC: Intervalo de confianza; NR: No reportado; RR: Razón de riesgo.

Nota: se recalcularon los RR considerando que la intervención es MMF y el comparador es AZA.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- Se disminuyó un nivel de evidencia debido a que más de la mitad de los estudios tuvo un riesgo de sesgo poco claro o alto en el ocultamiento de la secuencia de asignación.
- Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta ya que los estudios no abordaron principalmente población latinoamericana.
- Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión muy seria ya que el IC incluye los puntos de corte de 0.75 y 1.25.
- Se disminuyó un nivel de evidencia por riesgo de sesgo alto o poco claro respecto al ocultamiento de la asignación en dos de los cinco ECA.
- Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión muy seria ya que el IC incluye los puntos de corte de 0.18 y 1.74.
- Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión seria ya que IC incluye el punto de corte 0.75.
- Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia debido a que la mitad de los ECA tuvo generación de secuencia aleatoria poco clara y todos los ECA tuvieron ocultamiento de la asignación poco claro o de alto riesgo de sesgo.
- Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia seria ya que el I cuadrado fue 84%.
- Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia porque todos los ECA tuvieron un riesgo de sesgo poco claro o alto en el cegamiento, y más de la mitad de los estudios tuvieron riesgo poco claro o alto en el ocultamiento de la asignación.
- Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión seria ya que el IC incluye el punto de corte de 1.25.
- Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión muy seria ya que el IC incluye los puntos de corte de 0.30 y 1.87.
- Se disminuyó un nivel de evidencia debido a que uno de los estudios tuvo un riesgo de sesgo poco claro en el ocultamiento de la secuencia de asignación.
- Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión muy seria ya que el IC incluye los puntos de corte de 0.30 y 5.90.
- Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia debido a que más de la mitad de los estudios tuvo un riesgo de sesgo poco claro o alto en el ocultamiento de la secuencia de asignación y cegamiento.

Tabla de la Evidencia a la Decisión (Evidence to Decision, EtD):

Presentación:

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?	
Población:	Adultos con nefritis lúpica clase I a V, en fase de mantenimiento.
Intervenciones a comparar:	Intervención: Micofenolato mofetilo (MMF) + glucocorticoides (GC) Comparador: Azatioprina (AZA) + glucocorticoides (GC)
Desenlaces principales:	- Mortalidad - Falla renal (estadio G 5) - Recaída renal - Eventos adversos gastrointestinales - Infección de cualquier tipo

	• Duplicación de la creatinina sérica • Amenorrea • Leucopenia • Infección por virus Herpes Zoster • Falla ovárica • Descontinuación de tratamiento • Alopecia
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:					
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
○ Trivial ● Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Si brindamos MMF más GC a 1000 personas en lugar AZA más GC, 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 descontinuación del tratamiento sea menor pero esto es incierto. En contraste, posiblemente no modificaríamos la mortalidad, falla renal (estadio G5) ni el riesgo de recaída renal pero esto es incierto. Los beneficios se consideraron pequeños (puesto que el tamaño del efecto sobre leucopenia, amenorrea y descontinuación del tratamiento no serían despreciables).
	Mortalidad (seguimiento: 12 -72 meses)	7 ECA (601)	RR: 0.52 (0.19 a 1.40)	18 menos por 1000 (de 30 menos a 15 más)	
	Falla renal (estadio G5) (seguimiento: 36 – 72 meses)	5 ECA (514)	RR: 0.56 (0.18 a 1.74)	16 menos por 1000 (de 29 menos a 26 más)	
	Recaída renal (seguimiento: 12 -72 meses)	7 ECA (558)	RR: 0.76 (0.54 a 1.07)	55 menos por 1000 (de 106 menos a 16 más)	
	Irregularidad menstrual (seguimiento: 12 – 63 meses)	5 ECA (306)	RR: 0.28 (0.10 a 0.78)	92 menos por 1000 (de 116 menos a 28 menos)	
	Leucopenia (seguimiento: 12 – 63 meses)	6 ECA (562)	RR: 0.16 (0.06 a 0.40)	95 menos por 1000 (de 106 menos a 68 menos)	
	Descontinuación del tratamiento (seguimiento: 36 – 63 meses)	3 ECA (394)	RR: 0.60 (0.41 a 0.88)	NR	
Daños:					
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
○ Grande ○ Moderado ○ Pequeño ● Trivial ○ Varía ○ Se desconoce	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Si brindamos MMF más GC a 1000 personas en lugar de brindar AZA más GC, 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. Los daños se considerarían triviales (puesto que los riesgos posiblemente sean similares con el
	Duplicación de creatinina sérica (seguimiento: 36 – 72 meses)	5 ECA (514)	RR: 0.51 (0.23 a 1.14)	35 menos por 1000 (de 55 menos a 10 más)	

	Infección de cualquier tipo (seguimiento: 12 – 63 meses) Infección por virus Herpes Zoster (seguimiento: 48 meses) Falla ovárica (seguimiento: 36 - 48 meses) Alopecia (seguimiento: 36 - 48 meses) Eventos adversos gastrointestinales (seguimiento: 36 – 63 meses)	4 ECA (255) 3 ECA (208) 2 ECA (177) 3 ECA (412) 3 ECA (248)	RR: 0.61 (0.29 a 1.30) RR: 0.75 (0.30 a 1.87) RR: 1.30 (0.29 a 5.73) RR: 1.05 (0.51 a 2.15) RR: 1.45 (0.83 a 2.53)	223 menos por 1000 (de 407 menos a 172 más) 27 menos por 1000 (de 75 menos a 94 más) 11 más por 1000 (de 24 menos a 161 más) 3 menos por 1000 (de 31 menos a 74 más) 62 más por 1000 (de 23 menos a 211 más)	uso de ambas terapias y relativamente infrecuentes y/o manejables).
Certeza de la evidencia: ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
● Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ No se evaluaron estudios	Desenlaces (outcomes) Mortalidad (seguimiento: 12 -72 meses) Falla renal (estadio G5) (seguimiento: 36 – 72 meses) Recaída renal (seguimiento: 12 -72 meses) Duplicación de creatinina sérica (seguimiento: 36 – 72 meses) Infección de cualquier tipo (seguimiento: 12 – 63 meses) Infección por virus Herpes Zoster (seguimiento: 48 meses) Falla ovárica (seguimiento: 36 - 48 meses) Irregularidad menstrual (seguimiento: 12 – 63 meses) Leucopenia (seguimiento: 12 – 63 meses) Alopecia (seguimiento: 36 - 48 meses) Eventos adversos gastrointestinales (seguimiento: 36 – 63 meses) Descontinuación del tratamiento (seguimiento: 36 – 63 meses)	Certeza ⊕○○○ MUY BAJA ⊕○○○ MUY BAJA ⊕○○○ MUY BAJA ⊕○○○ MUY BAJA ⊕○○○ MUY BAJA ⊕○○○ MUY BAJA ⊕○○○ MUY BAJA ⊕⊕○○ BAJA ⊕⊕○○ BAJA ⊕○○○ MUY BAJA ⊕○○○ MUY BAJA ⊕○○○ MUY BAJA	Importancia CRÍTICO CRÍTICO CRÍTICO CRÍTICO IMPORTANTE IMPORTANTE CRÍTICO IMPORTANTE IMPORTANTE IMPORTANTE IMPORTANTE	Entre los outcomes críticos, la menor certeza fue muy baja.	
Desenlaces importantes para los pacientes:					

¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí		El GEG consideró que se han evaluado desenlaces importantes para los pacientes como mortalidad, progresión a falla renal (estadio G5), y recaída. Sin embargo, habría otros desenlaces importantes para los pacientes como actividad de la enfermedad que no fueron evaluados en las revisiones encontradas. Por ello, se consideró que probablemente si se consideraron todos los desenlaces importantes para los pacientes.
Balance de los efectos: ¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Favorece al comparador ○ Probablemente favorece al comparador ○ No favorece a la intervención ni al comparador ● Probablemente favorece a la intervención ○ Favorece a la intervención ○ Varía ○ Se desconoce		Considerando los beneficios, los daños, desenlaces importantes para los pacientes, y la certeza de la evidencia, el GEG consideró que el balance posiblemente favorezca al uso de MMF más GC en lugar del uso de AZA más GC.
Uso de recursos: ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Costos elevados ● Costos moderados ○ Intervención y comparador cuestan similar ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce	Gastos de la intervención frente al comparador: A. Micofenolato mofetilo Costo del tratamiento por persona: S/. 1800 ▪ Micofenolato mofetilo 500 mg tab (S/. 0.70 por unidad) • Dosis: MMF 2 – 3 g/día x 12 meses (6 tabletas al día aproximadamente) • Total tratamiento: S/. 1800 B. Azatioprina Costo de tratamiento por persona: S/. 302.4 ▪ Azatioprina 50 mg tab (S/. 0.28 por unidad) • Dosis: AZA 1.5 – 2 mg/kg/día x 12 meses (3 tabletas al día aproximadamente para una persona de 70 kg) • Total tratamiento = S/. 302.4	El uso de MMF más GC sería más costosa que el uso de AZA más GC. Por ello, se consideró que podría generar costos moderados.
Equidad: ¿Al preferir la intervención en lugar del comparador, se generará inequidad? (Inequidad: desfavorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Reduce la equidad ○ Probablemente reduce la equidad ● Probablemente no tenga impacto en la equidad ○ Probablemente incrementa la equidad ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce		Considerando que los servicios que utilizan MMF y AZA mantenga la disponibilidad de dichos fármacos acorde a la carga de pacientes que los necesitan y que la cantidad de tabletas diarias a necesitar sería similar, brindar MMF más GC probablemente no tenga impacto en la equidad.
Aceptabilidad: Luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños, ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales

☐ No ☐ Probablemente no ☐ Probablemente sí ☐ Sí ☒ Varía ☐ Se desconoce		Personal de salud: Probablemente la aceptabilidad por parte del personal de salud sea variable ya que la eficacia en la prevención de recaídas posiblemente es similar y se podrían considerar contraindicaciones para el uso de estos fármacos, preferencias sobre la fertilidad de las pacientes, y consecuencias importantes para el paciente o para la continuidad del tratamiento producto de los daños hematológicos para tomar la decisión sobre qué terapia brindar. Pacientes: Probablemente la aceptabilidad por parte de los pacientes sea variable dado que no todos tendrían la misma adherencia a las terapias, preferencias sobre la fertilidad ni valorarían los riesgos hematológicos de la misma manera.
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
☐ No ☐ Probablemente no ☒ Probablemente sí ☐ Sí ☐ Varía ☐ Se desconoce		El seguro social cuenta con MMF y AZ en el petitorio. Se tendría que verificar la disponibilidad según la carga de pacientes con NL que maneje cada centro de salud y las restricciones sobre las especialidades autorizadas a brindarlos. Además, se puede hacer uso de mecanismos de referencia farmacológica para el abastecimiento.

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce

FACTIBILIDAD	JUICIOS						
	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR LA INTERVENCIÓN "A" O LA INTERVENCIÓN "B" (CONTROL)	Recomendación fuerte a favor del control	Recomendación condicional a favor del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
Dirección: En adultos con NL clase I a V, los beneficios de brindar MMF más GC en lugar de AZA más GC 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. Fuerza: La certeza de evidencia fue muy baja y si bien los costos pueden ser moderados, podrían ser aceptables tomando en cuenta la importancia de los beneficios sobre la fertilidad, adherencia, y consecuencias importantes para el paciente o para la continuidad de la terapia producto de los riesgos hematológicos. Además, la aceptabilidad de las terapias por parte de los pacientes puede ser variable y el médico tratante podría orientarse a iniciar la fase de mantenimiento brindando AZA más GC cuando el MMF esté contraindicado y/o cuando se contemple el embarazo. Por ello, se decidió emitir una recomendación condicional.	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 Certeza de la evidencia: Muy baja (⊕⊕⊕⊕)

Buenas Prácticas Clínicas (BPC):

El GEG consideró relevante emitir las siguientes BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	BPC
El GEG consideró indicar el rango de dosis y el tiempo de duración de la terapia cuando se inicie la fase de mantenimiento brindando MMF o AZA en base a lo utilizado en los ECA que sirvieron de cuerpo de evidencia, lo enunciado en otras GPC (9, 19), y a lo descrito por estudios de cohorte que evaluaron a qué duración de la fase de mantenimiento podría ser seguro cesar la terapia inmunosupresora (70, 71).	Considerar las siguientes dosis: • 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.
Dado que el manejo de la NL es individualizado, en algunos casos especiales se podría considerar iniciar brindando AZA más GC: cuando el MMF esté contraindicado y/o cuando se contemple el embarazo ya que la AZA no se ha asociado a desenlaces de daño relacionados a la gestación o fetales (9, 72).	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.
El GEG consideró importante mencionar que la exposición prolongada a GC está asociada a eventos adversos importantes. Por ello, durante la fase de mantenimiento se tiene el objetivo de disminuir las dosis de GC a lo mínimo posible e idealmente discontinuar su uso. Las dosis a considerar para la disminución gradual, los escenarios y tiempos en los cuales considerar el cese de esta terapia fueron propuestos en base a lo mencionado en la literatura y otras GPC (1, 4, 9, 19, 25).	Durante la fase de mantenimiento continuar disminuyendo gradualmente la dosis de glucocorticoides (GC) a la mínima posible (prednisona $\leq$ 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.