

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE NEFRITIS LÚPICA



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

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

Lima, 28 DIC 2021

VISTA:

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

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

SE RESUELVE:

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

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

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

F-27



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

GUÍA EN VERSIÓN EXTENSA

GPC N° 47

Diciembre 2021

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Mario Carhuapoma Yance

Presidente Ejecutivo, EsSalud

Christian Rafael Miranda Orrillo

Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Cristian Díaz Vélez

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

Eric Ricardo Peña Sánchez

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Moisés Alexander Apolaya Segura

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Moisés Alexander Apolaya Segura

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

Lourdes del Rocío Carrera Acosta

Vladimir Ernesto Santos Sánchez

Asesores del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Grupo elaborador

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

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

Revisor Metodológico

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

Revisores Externos

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

- Dr. Mario H. Cardiel
 - [Reumatólogo.](#)
 - [Centro de Investigación Clínica de Morelia, SC. Morelia, Michoacán, México.](#)

Financiamiento

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

Citación

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

Datos de contacto

Lourdes del Rocío Carrera Acosta

Correo electrónico: ietsi.gpc@gmail.com

Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953

Tabla de contenido

I.	Lista de recomendaciones y puntos de BPC.....	8
II.	Flujogramas	12
	Flujograma para el tratamiento farmacológico inicial de adultos con nefritis lúpica clases I a II.	12
	Flujograma para el tratamiento farmacológico inicial de adultos con nefritis lúpica clases III a V.	13
III.	Generalidades	14
	Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía	14
	Objetivo y población de la GPC	14
	Usuarios y ámbito de la GPC	15
IV.	Métodos	15
	a. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía	15
	b. Declaración de intereses y derechos de autor	17
	c. Formulación de las preguntas clínicas, preguntas PICO, e identificación de desenlaces	17
	d. Búsqueda de GPC previas.....	18
	e. Búsqueda y selección de la evidencia para cada pregunta PICO	19
	i. Búsqueda de RS realizadas dentro de las GPC:	19
	ii. Búsqueda de RS publicadas como artículos científicos:.....	20
	iii. Selección de la evidencia para la toma de decisiones para cada pregunta:	20
	f. Evaluación del riesgo de sesgo y de la certeza de la evidencia.....	21
	i. Evaluación de riesgo de sesgo.....	21
	ii. Evaluación de la certeza de la evidencia	21
	g. Formulación de las recomendaciones y buenas prácticas clínicas.	22
	h. Validación de la Guía de Práctica Clínica.....	23
	i. Revisión externa.....	25
V.	Consideraciones generales.....	26
VI.	Desarrollo de las preguntas y recomendaciones	28
	a. Tratamiento farmacológico inicial en fase de inducción	28
	Pregunta 1. En adultos con nefritis lúpica (NL) clase I a V no refractarios, ¿se debería iniciar la fase de inducción brindando glucocorticoides (GC) orales a dosis medias en lugar de dosis altas?	28
	Pregunta 2. En adultos con nefritis lúpica (NL) clase III a V no refractarios, ¿se debería brindar micofenolato mofetilo (MMF) en lugar de ciclofosfamida (CYC) endovenosa como terapia inicial de la fase de inducción?	41

Pregunta 3. En adultos con nefritis lúpica (NL) clase III a V no refractarios, en quienes se decida iniciar la fase de inducción con ciclofosfamida (CYC) endovenosa, ¿se debería brindar CYC a dosis bajas en lugar de dosis altas? 63

Pregunta 4. En adultos con nefritis lúpica (NL) clase III a V no refractarios, ¿se debería brindar tacrolimus (TAC) en lugar de los inmunosupresores convencionales [micofenolato mofetilo (MMF) o ciclofosfamida (CYC) endovenosa] como terapia inicial de la fase de inducción? 87

Pregunta 5. En adultos con nefritis lúpica (NL) clase III a V no refractarios, ¿se debería brindar terapia combinada de tacrolimus (TAC) más micofenolato mofetilo (MMF) [terapia multitarget] en lugar de monoterapia con ciclofosfamida (CYC) endovenosa como terapia inicial de la fase de inducción?..... 124

b. Tratamiento farmacológico en fase de mantenimiento 151

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?..... 151

VII. Priorización de recomendaciones trazadoras para evaluar la adherencia a la Guía de Práctica Clínica 166

VIII. Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica..... 166

IX. Referencias..... 167

**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE NEFRITIS LÚPICA
VERSIÓN EN EXTENSO**

I. Lista de recomendaciones y puntos de BPC

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

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

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

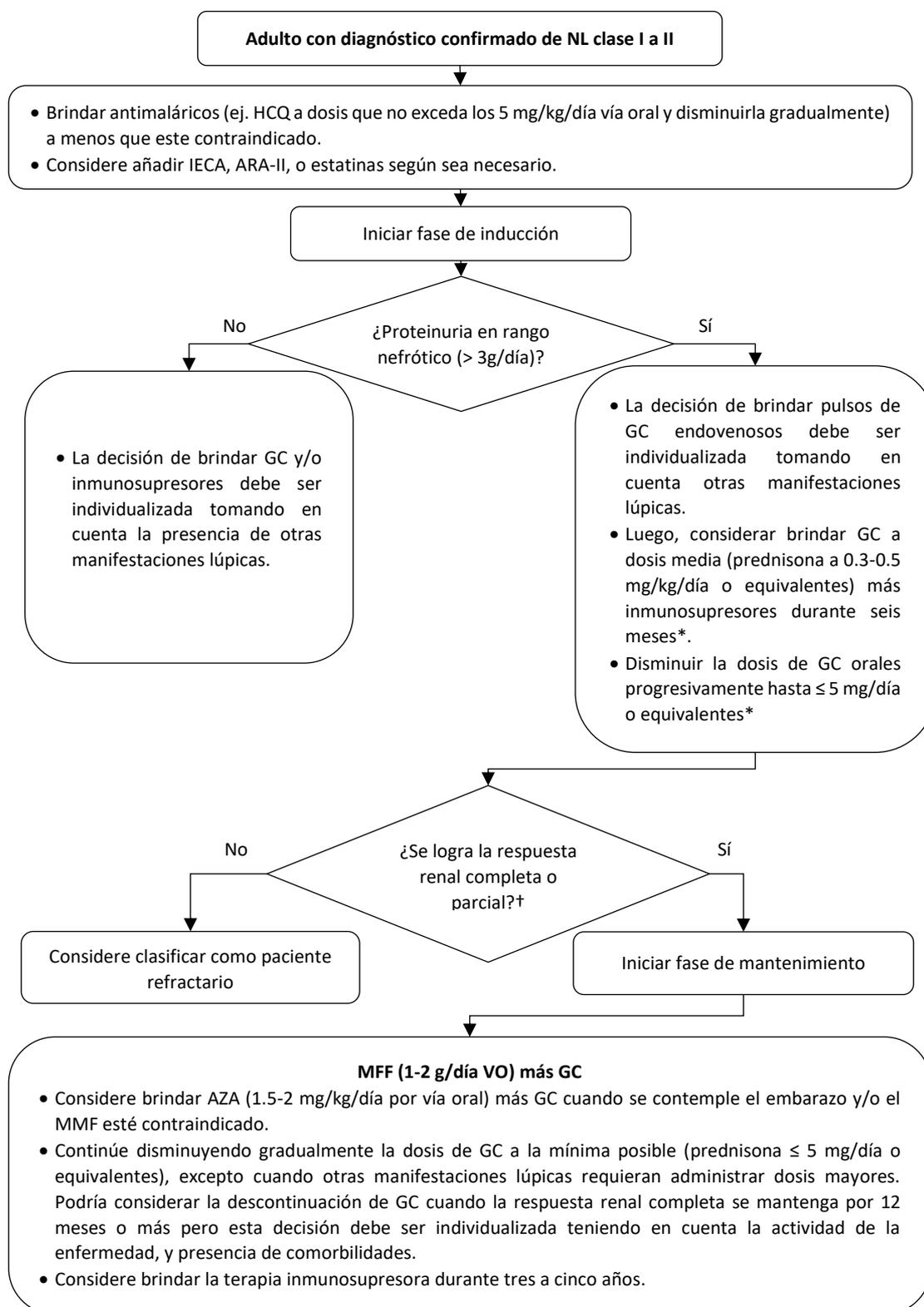
En adultos con NL clase III a V se podría considerar el uso de CYC endovenosa en casos especiales: cuando TAC o MMF estén contraindicados, ante deterioro de la función renal, y/o presencia de otras manifestaciones lúpicas que hagan revalorar esta decisión.	BPC	
Tratamiento farmacológico en la fase de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

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

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

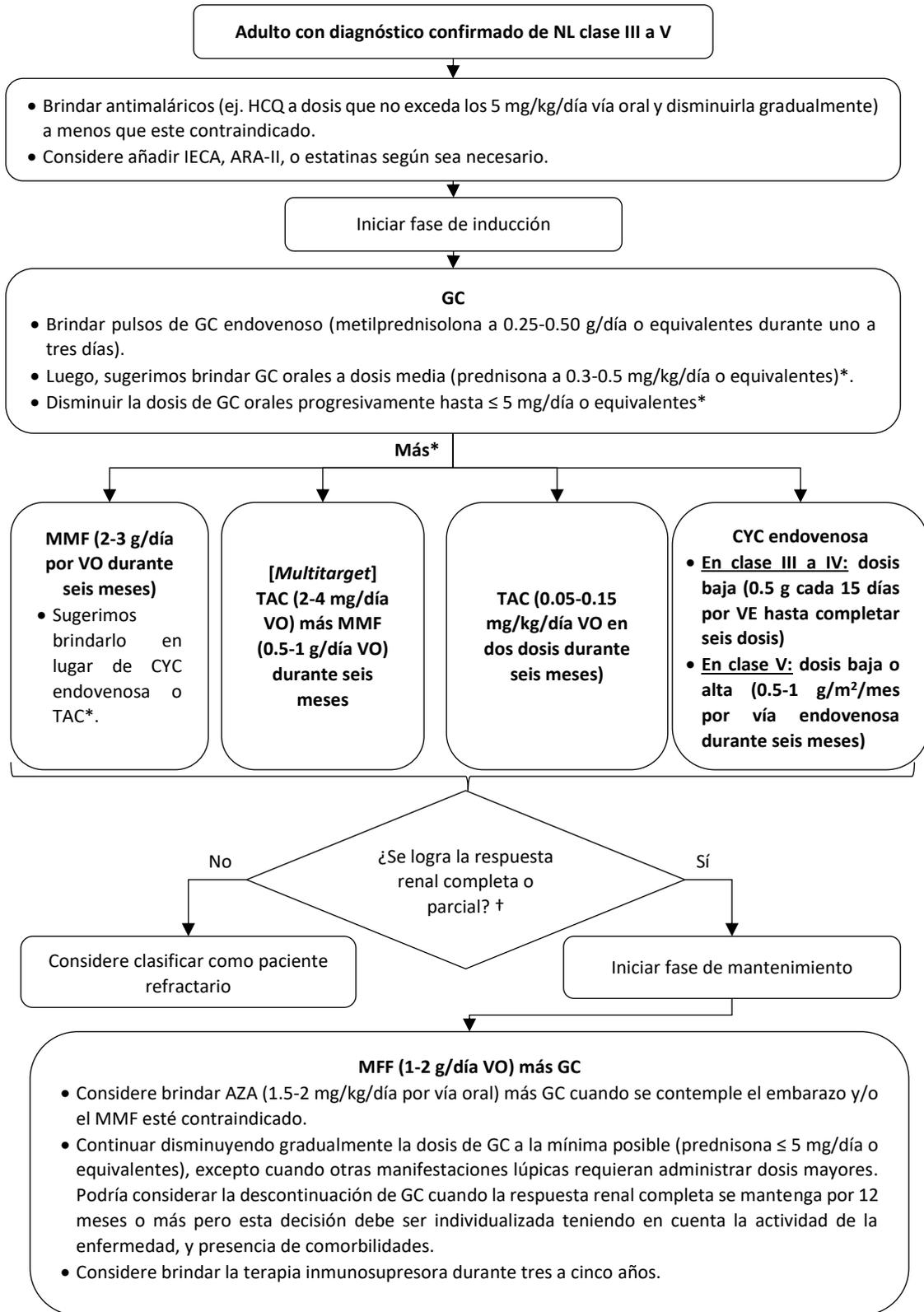
II. Flujogramas

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



AZA: azatioprina; **GC:** glucocorticoides; **HCQ:** hidroxiclороquina; **MMF:** Micofenolato mofetilo; **NL:** nefritis lúpica.
 *Tener en cuenta que la decisión puede ser revalorada en casos especiales (ver tabla de recomendaciones).
 †Las definiciones propuestas se mencionan en la tabla de recomendaciones.

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



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

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

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

III. Generalidades

Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía

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

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

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

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

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

Objetivo y población de la GPC

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

Usuarios y ámbito de la GPC

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

IV. Métodos

a. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía

La Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI, EsSalud, conformó el Grupo Elaborador de la GPC (GEG) convocando a metodólogos con experiencia en la metodología de elaboración de GPC y especialistas clínicos con experiencia en el manejo de nefritis lúpica.

El GEG se conformó con fecha de noviembre del 2021 y mediante Resolución de IETSI N° 103–IETSI-ESSALUD-2021. Dicha resolución se encuentra en la siguiente dirección electrónica: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clini.html

La lista y el rol de los miembros del GEG se detallan a continuación:

Nombre	Institución	Rol o profesión	Funciones
Ugarte Gil, Manuel Francisco	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Red Asistencial Almenara, Lima, EsSalud	Líder de la guía Especialista Clínico – médico especialista en reumatología	Formulación de preguntas clínicas y preguntas PICO de la GPC. Por cada pregunta PICO: revisión de la evidencia, evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las potenciales recomendaciones, formulación de recomendaciones finales, y revisión de los borradores de la GPC.
Gutierrez Vargas, Mirella	Hospital Suarez Angamos III, Red Asistencial Rebagliati, Lima, EsSalud	Especialista Clínico – médico especialista en reumatología	
Lumbe Diaz, Vidia Luz	Hospital Adolfo Guevara Velasco, Red Asistencial Cusco, Cusco, EsSalud	Especialista Clínico – médico especialista en reumatología	
Guevara Rodríguez, Luis Ángel	Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo, Red Asistencial Lambayeque, Chiclayo, EsSalud	Especialista Clínico – médico especialista en reumatología	
Perez Medina, Wilkerson	Hospital Suarez Angamos III, Red Asistencial Rebagliati, Lima, EsSalud	Especialista Clínico – médico	

		especialista en reumatología	
Huamanyauri Saavedra, Paolo Cesar	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, Red Asistencial Sabogal, Lima-Callao, EsSalud	Especialista Clínico – médico especialista en reumatología	
Rodríguez Mori, Juan Enrique	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, Red Asistencial Sabogal, Lima-Callao, EsSalud	Especialista Clínico – médico especialista en nefrología	
Hostia Cardeña, Álvaro Nicanor	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Red Asistencial Almenara, Lima, EsSalud	Especialista Clínico – médico especialista en nefrología	
Gómez Lujan, Martín	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Red Asistencial Rebagliati, Lima, EsSalud	Especialista Clínico – médico especialista en nefrología	
Sottec Roque, Valentín	Hospital Adolfo Guevara Velasco, Red Asistencial Cusco, Cusco, EsSalud	Especialista Clínico – médico especialista en nefrología	
Flores Vilva, Miguel	Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo, Red Asistencial Arequipa, Arequipa, EsSalud	Especialista Clínico – médico especialista en nefrología	
De la Jara Cordero, Jesús Rolando	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Red Asistencial Rebagliati, Lima, EsSalud	Especialista Clínico – médico especialista en medicina interna	
Ugaz Zegarra, Milko Cesar	Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, Red Asistencial Lambayeque, Chiclayo, EsSalud	Especialista Clínico – médico especialista en medicina interna	
Vargas Marquez, Sandra	Hospital Adolfo Guevara Velasco, Red Asistencial Cusco, Cusco, EsSalud	Especialista Clínico – médico especialista en medicina interna	
Goicochea Lugo, Sergio André	IETSI, EsSalud	Metodólogo	Por cada pregunta PICO: búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia. Guía durante la realización de los marcos de la evidencia a la decisión.
Delgado Flores, Carolina	IETSI, EsSalud	Metodólogo	
García Gomero, David	IETSI, EsSalud	Metodóloga	
Dolores Maldonado, Gandy	IETSI, EsSalud	Metodóloga	

Romero Robles, Milton Antonio	Universidad Nacional del Santa, Escuela de Medicina. Nuevo Chimbote, Ancash, Perú.	Metodólogo	Redacción de las versiones finales de la GPC.
Ortiz Benique, Zhamanda Noelia	Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa, Facultad de Medicina. Arequipa, Perú.	Metodóloga	
Salvador Salvador, Stefany	IETSI, EsSalud	Coordinador del Grupo Elaborador	Planificación del desarrollo de la GPC.
Carrera Acosta, Lourdes del Rocío	IETSI, EsSalud	Coordinador del Grupo Elaborador	

b. Declaración de intereses y derechos de autor

Con respecto al tratamiento farmacológico de la NL, todos los integrantes del GEG firmaron una declaración de interés de los últimos dos años antes de iniciar las reuniones en las que se formularon las recomendaciones:

- El Dr. Manuel Ugarte Gil declaró haber recibido auspicio para la asistencia a congresos por parte de los laboratorios Abbvie, Pfizer, y Tecnofarma. Además, declaró que la universidad a la cual está afiliado en proyectos de investigación recibió financiamiento por parte de los laboratorios Pfizer y Jansen. Sin embargo, cabe mencionar que ninguna de las empresas farmacéuticas mencionadas era proveedora de ninguno de los fármacos abordados en la presente GPC.
- Los demás integrantes del GEG afirmaron no tener intereses con respecto a ninguno de los fármacos abordados en la presente GPC. Asimismo, afirmaron no tener ningún tipo de relación financiera o laboral ni haber recibido financiación alguna por cualquier actividad (en el ámbito profesional, académico o científico) de alguna institución o empresa que pueda tener conflictos de interés con respecto a las recomendaciones de la GPC; en los últimos 24 meses previos a la elaboración de la GPC.

Asimismo, los integrantes del equipo elaborador cedieron los derechos de autor de la presente GPC a EsSalud.

c. Formulación de las preguntas clínicas, preguntas PICO, e identificación de desenlaces

En concordancia con los objetivos y alcances de esta GPC, el GEG realizó discusiones periódicas para formular un listado de preguntas clínicas que aborden las decisiones más importantes que debe tomar el personal de salud con respecto al ámbito de la GPC.

Una vez elaborada la lista definitiva de preguntas clínicas, se formularon las preguntas en formato PICO (*Population, Intervention, Comparator, Outcome*) para cada pregunta clínica, teniendo en cuenta que cada pregunta clínica puede albergar una o más preguntas PICO, y que cada pregunta PICO tuvo una población e intervención/exposición definidas.

Finalmente, el GEG, en base a la revisión de la literatura y su experiencia, elaboró una lista de desenlaces (*outcomes*) por cada pregunta PICO, los cuales fueron calificados por el GEG usando

un puntaje de 1 a 9, para poder categorizarlos en: desenlaces poco importantes (con puntaje promedio menor a 4), desenlaces importantes (con puntaje promedio mayor o igual a 4, pero menor a 7), y desenlaces críticos (con puntaje promedio de 7 o más). Los desenlaces para cada pregunta se presentan en la descripción de las preguntas PICO de cada pregunta clínica.

Para la toma de decisiones en el proceso de elaboración de esta GPC, se seleccionaron los desenlaces importantes y críticos.

d. Búsqueda de GPC previas

Se realizó una búsqueda sistemática de GPC previas que puedan adoptarse. Para ello, durante junio del 2021 se revisaron las GPC que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

- La GPC emitió recomendaciones
- La GPC se publicó en inglés o español
- La población de la GPC fueron adultos con nefritis lúpica clase I a V en fase de inducción o mantenimiento
- El ámbito de la GPC incluye el tratamiento farmacológico de nefritis lúpica
- La GPC fue publicada entre enero del 2010 y junio del 2021
- La GPC no fue adaptada o adoptada
- La GPC basó sus recomendaciones en revisiones sistemáticas de la literatura
- Presentó un puntaje mayor de 60% en el dominio 3 (rigor metodológico) del instrumento *Appraisal of Guidelines Research and Evaluation-II* (AGREE-II) (<http://www.agreerust.org/agree-ii/>) (7). El punto de corte fue el propuesto por el Documento Técnico: Metodología para la elaboración de guías de práctica clínica del Ministerio de Salud del Perú (8)

Los detalles de la búsqueda y selección de las GPC se detallan en el **Anexo N° 1**. Se identificaron 3 GPC que obtuvieron un puntaje mayor a 60% en el dominio 3 del instrumento AGREE-II:

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney international*. 2021;100(4s):S1-s276 (9).
- Pons-Estel BA, Bonfa E, Soriano ER, Cardiel MH, Izcovich A, Popoff F, et al. First Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus)-Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR). *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(11):1549-57 (4).
- Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad de España. Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico [Internet]. Madrid: Ministerio de sanidad; 2015 [citado el 30 de junio de 2021]. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_549_Lupus_SESCS_compl.pdf (10).

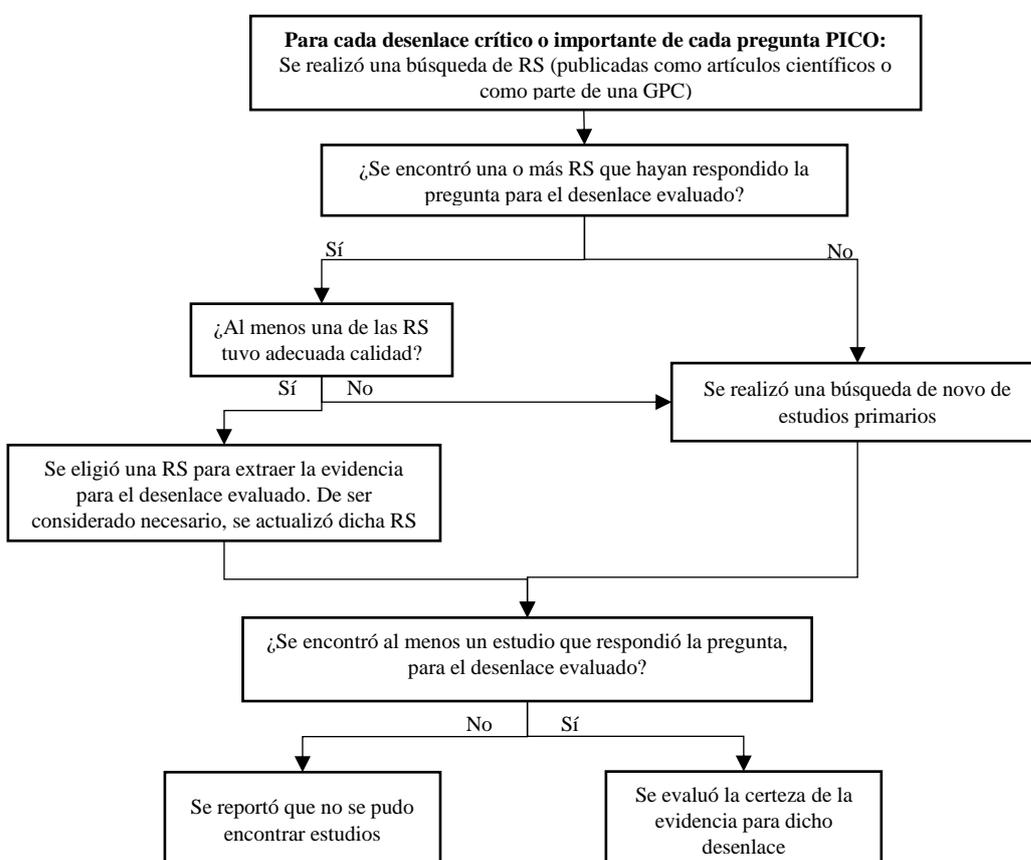
Sin embargo, el GEG consideró que, debido a la antigüedad de las GPC y a que fueron realizadas en contextos diferentes al nuestro, no era posible adoptar ninguna de estas GPC. Por ello, se decidió elaborar una GPC *de novo*.

e. Búsqueda y selección de la evidencia para cada pregunta PICO

Para cada pregunta PICO (en base a sus desenlaces críticos o importantes), se realizó la búsqueda y selección de la evidencia, siguiendo los siguientes pasos (que se detallarán posteriormente):

1. Se buscaron revisiones sistemáticas (RS) realizadas como parte de alguna GPC o publicadas como artículos científicos.
2. Cuando no se encontró ninguna RS de adecuada calidad que responda a nuestra PICO, se realizó una RS de novo.
3. Cuando se encontró RS que respondieron a nuestro PICO y calidad aceptable, se eligió una RS por cada uno de los desenlaces críticos e importantes priorizados.
4. Si la RS elegida realizó su búsqueda sistemática con una antigüedad mayor de 2 años, se evaluó la necesidad de actualizar la RS según el criterio del GEG.

Este proceso de selección de la evidencia se muestra en el siguiente flujograma:



A continuación, se detallan los procesos realizados para la búsqueda y selección de la evidencia:

i. Búsqueda de RS realizadas dentro de las GPC:

Se revisó si alguna de las GPC identificadas realizó una RS para cada una de las preguntas PICO planteadas por el GEG. Para ello, se tomaron en cuenta las RS realizadas por las GPC incluidas en el subtítulo **II-d (búsqueda de GPC previas)**.

ii. Búsqueda de RS publicadas como artículos científicos:

Para cada una de las preguntas PICO planteadas por el GEG, se realizó una búsqueda sistemática de RS que respondan la pregunta y que hayan sido publicadas como artículos científicos. Esta búsqueda fue realizada en bases de datos a través de PubMed. Posteriormente, se escogieron aquellas RS que hayan cumplido con los criterios de inclusión de cada pregunta PICO. Los términos de búsqueda y las listas de RS incluidas y excluidas para cada pregunta PICO se muestran en el **Anexo N° 2**.

iii. Selección de la evidencia para la toma de decisiones para cada pregunta:

Para cada pregunta PICO, se listaron las RS encontradas que hayan respondido dicha pregunta (ya sea RS realizadas por alguna GPC, o RS publicadas como artículos científicos).

Para cada desenlace crítico o importante, cuando no se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se realizó una búsqueda sistemática *de novo* de estudios primarios en PubMed. Los términos de búsqueda, criterios de inclusión, y número de estudios encontrados en estas búsquedas *de novo* se detallan en el **Anexo N° 2**.

Cuando para un desenlace se encontró al menos una RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se procedió a seleccionar una RS, que idealmente fue aquella que tuvo: la más alta calidad evaluada con la herramienta *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews-II* (AMSTAR-II) (11), la más reciente fecha en la que realizó su búsqueda bibliográfica, y el mayor número de estudios encontrados.

Una vez seleccionada una RS, el GEG decidió si era pertinente actualizar dicha RS, considerando para ello:

- El tiempo que ha transcurrido desde la búsqueda realizada por la RS y la velocidad de producción científica de estudios en el tema (2 años en aquellos temas en los que la producción científica es abundante, 5 años en aquellos temas en los que la producción científica es limitada)
- La actualidad de la pregunta (pues para algunas preguntas ya no se realizan estudios)
- La certeza de los resultados de la RS (optando por actualizar aquellas RS cuyos estimados globales tuvieran una baja o muy baja certeza de la evidencia)

Cuando se decidió que era pertinente actualizar alguna RS, se realizó una búsqueda sistemática de estudios primarios en PubMed, desde la fecha en la que la RS realizó su búsqueda. Los términos de búsqueda, criterios de inclusión, y número de estudios encontrados de las actualizaciones realizadas para cada pregunta se detallan en el **Anexo N° 2**.

Una vez que se definió la evidencia a usar para el desenlace en cuestión, para la toma de decisiones, se realizó lo siguiente:

- Si la RS seleccionada realizó un MA, que a consideración del GEG haya sido correctamente realizado, se usó dicho MA.
- Si la RS seleccionada no realizó un MA o realizó un MA que a consideración del GEG no haya sido correctamente realizado, o si no se encontró una RS y se

realizó una búsqueda de estudios primarios, se realizó un MA siempre que sea considerado útil y siempre que sea posible realizarlo con los datos recolectados. Para ello, se prefirió usar modelos aleatorios, debido a la heterogeneidad de los estudios.

- Si no se encontró ni se pudo realizar un MA, se consideró el o los estudios más representativos para la toma de decisiones. Cuando solo se contó con un estudio, se consideró dicho estudio para la toma de decisiones.

f. Evaluación del riesgo de sesgo y de la certeza de la evidencia.

i. Evaluación de riesgo de sesgo

Para cada uno de los estudios primarios seleccionados, el GEG determinó si era necesario realizar la evaluación de riesgo de sesgo. Esta evaluación fue por lo general realizada cuando la RS seleccionada no realizó la evaluación de los estudios que incluyó, o cuando la RS seleccionada realizó dicha evaluación pero ésta no fue de calidad o fue hecha para varios desenlaces y esperablemente el resultado de la evaluación cambiaría al enfocarnos en el desenlace que se estuviera evaluando (por ejemplo, el riesgo de sesgo por no realizar el cegamiento de los evaluadores sería diferente para el desenlace “dolor” que para el desenlace “muerte”).

Las evaluaciones realizadas para identificar el riesgo de sesgo de los estudios primarios se muestran en el **Anexo N° 3**.

Las herramientas usadas para evaluar el riesgo de sesgo fueron:

- Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) fueron evaluados usando la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane (12).
- Los estudios observacionales (EO) fueron evaluados usando la herramienta de Newcastle-Ottawa (13).
- Los estudios de diagnóstico fueron evaluados usando la herramienta QUADAS-2 (14).

ii. Evaluación de la certeza de la evidencia

Para evaluar la certeza de la evidencia, se siguió la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). La certeza de la evidencia según esta metodología se basa en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales) (15). Finalmente, la certeza de la evidencia para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja, o muy baja.

Para resumir la evaluación de la certeza de la evidencia, se usaron tablas de *Summary of Findings* para cada pregunta PICO. Para aquellos desenlaces para los cuales no se contó con una tabla de perfil de evidencias GRADE previa (publicada en la RS o GPC seleccionada para dicha pregunta PICO), se elaboraron estas tablas. De lo contrario, se evaluó si se podían usar estas tablas o se debían elaborar nuevas tablas. Se elaboraron nuevas tablas cuando se sospechó que la tabla previa no correspondía a nuestro contexto o presentaba inconsistencias.

En cada pregunta PICO, luego de asignar el nivel de certeza de la evidencia para todos sus desenlaces de interés, se le asignó a la pregunta PICO el nivel de certeza más bajo alcanzado por alguno de estos desenlaces.

g. Formulación de las recomendaciones y buenas prácticas clínicas.

Para la formulación de las recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC), el GEG realizó reuniones periódicas, en las cuales los metodólogos presentaron la evidencia recolectada para cada una de las preguntas clínicas, en base a la cual los especialistas clínicos determinaron las recomendaciones. Cuando no se alcanzó consenso para alguna recomendación, se procedió a realizar una votación y llegar a una decisión por mayoría simple.

La elaboración de las recomendaciones de la presente GPC estuvo en base a la metodología *Evidence to Decision* (EtD) (16, 17) que valora: beneficios, daños, certeza, valoración de los desenlaces, uso de recursos, equidad, aceptabilidad y factibilidad; para las intervenciones u opciones a ser evaluadas. Para la presente GPC, el GEG consideró que no era imperativo realizar búsquedas sistemáticas de costos, de valoración de los *outcomes* por los pacientes, ni de factibilidad de implementación.

Teniendo todo esto en cuenta, se estableció la dirección (a favor o en contra) y la fuerza (fuerte o condicional) de cada recomendación (18). A continuación, se presenta el significado de los niveles de certeza de la evidencia y la fuerza de la recomendación:

Significado de los niveles de certeza de la evidencia y de la fuerza de la recomendación	
Enunciado	Significado
Certeza de la evidencia	<p>Alta (⊕⊕⊕⊕)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cuando se usa para describir la certeza para cierto desenlace: significa que es muy probable que el verdadero efecto sea similar al efecto estimado. Para expresar esta certeza en los efectos de los desenlaces se utilizó el fraseo “se evitarán/causarán, incrementará/disminuirá, no modificará ...”. • Cuando se usa para describir la certeza para cierta recomendación: significa que nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es alta.
	<p>Moderada (⊕⊕⊕⊖)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cuando se usa para describir la certeza para cierto desenlace: significa que es probable que el verdadero efecto sea similar al efecto estimado. Para expresar esta certeza en los efectos de los desenlaces se utilizó el fraseo “probablemente se evitarán/causarán, incrementará/disminuirá, no modificará ...”. • Cuando se usa para describir la certeza para cierta recomendación: significa que nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es moderada.
	<p>Baja (⊕⊕⊖⊖)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cuando se usa para describir la certeza para cierto desenlace: significa que el verdadero efecto podría ser sustancialmente diferente al efecto estimado. Para expresar esta certeza en los efectos de los desenlaces se utilizó el fraseo “posiblemente se evitarán/causarán, incrementará/disminuirá, no modificará ...”.

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

Finalmente, se establecieron puntos de BPC (enunciados que el GEG emite estos puntos en base a su experiencia clínica y evidencia científica sin un proceso de búsqueda sistemática formal), notas de implementación (NI) (enunciados que en opinión del GEG deberían ser tomados en cuenta por la institución para ser desarrollados en nuestro contexto) y se diseñaron los flujogramas que resumen las principales recomendaciones de la GPC.

Para las preguntas que, en opinión del GEG, no pudieron ser contestadas con la evidencia actual (debido a que la pregunta no podía responderse en base a evidencias, a que el contexto local para esta pregunta era tan particular que la evidencia disponible no sería útil, o a otros motivos), no se formularon recomendaciones sino puntos de BPC.

h. Validación de la Guía de Práctica Clínica.

Validación con especialistas clínicos

Se realizó una reunión con un grupo de especialistas clínicos en la condición a tratar, con quienes se revisó y discutió las recomendaciones, los puntos de BPC, y los flujogramas de la GPC. Seguidamente, se realizó la técnica Delphi para que los especialistas puedan evaluar qué tan adecuada fue cada una de las recomendaciones y puntos de BPC. Las observaciones y los puntajes obtenidos fueron tomados en cuenta para realizar cambios en la formulación o presentación de las recomendaciones y puntos de BPC.

Los asistentes a esta reunión de validación con expertos se exponen a continuación:

Nombre	Institución	Especialidad	Profesión/Cargo
Castro Chumpitaz, Miguel Angel	Hospital II Pasco, red asistencial Pasco, Cerro de Pasco, EsSalud	Especialista en medicina interna	Médico
Tamayo Yana, Daniel	Hospital III Juliaca, red asistencial Juliaca, Juliaca, EsSalud	Especialista en medicina interna	Médico
Vega Hinojosa, Oscar	Hospital III Juliaca, red asistencial Juliaca, Juliaca, EsSalud	Especialista en reumatología	Médico
García Salamanca, Marcos Mishael	Hospital III Juliaca, red asistencial Juliaca, Juliaca, EsSalud	Especialista en nefrología	Médico
Calderón Cárdenas, Naira del Rosario	Hospital III Juliaca, red asistencial Juliaca, Juliaca, EsSalud	Especialista en nefrología	Médico
Gonzales Villacorta, Carlos	Hospital II Cajamarca, red asistencial Cajamarca, Cajamarca, EsSalud	Especialista en reumatología	Médico
Reque Neciosup, José Esteban	Hospital Luis Heysen Inchaustegui, red asistencial Lambayeque, Chiclayo, EsSalud	Especialista en reumatología	Médico
Monge Tapia, Manuel Felix	Hospital II Abancay, red asistencial Abancay, Abancay, EsSalud	Especialista en medicina interna	Médico
Agreda Mendivil, Jessica	Hospital II Huamanga, red asistencial Ayacucho, Ayacucho, EsSalud	Especialista en reumatología	Médico
Cavero Aguilar, Evelyn Sally	Hospital Ramiro Prialé Prialé, red asistencial Junín, Huancayo, EsSalud	Especialista en nefrología	Médico
Velazco Mateo, Juan Antonio	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, red asistencial Rebagliati, Lima, EsSalud	Especialista en medicina interna	Médico
Calvo Quiroz, Armando Augusto	Sociedad peruana de reumatología	Especialista en reumatología	Médico
Torrealva Cabrera, Victor Hugo	Sociedad peruana de reumatología	Especialista en reumatología	Médico
Segami Salazar, María Inés	Sociedad peruana de reumatología	Especialista en reumatología	Médico
Bendezú Chacaltana, Alejandra	Sociedad peruana de medicina interna	Especialista en medicina interna	Médico
Palomino Rosas, Fabiola Sherlly	Sociedad peruana de medicina interna	Especialista en medicina interna	Médico

Validación con tomadores de decisiones.

Se realizó una reunión con tomadores de decisiones de EsSalud, con quienes se revisó y discutió las recomendaciones, los puntos de BPC, y los flujogramas de la GPC; con especial énfasis en la su aceptabilidad y aplicabilidad para el contexto de EsSalud. Las observaciones brindadas fueron tomadas en cuenta para realizar cambios en la formulación o presentación de las recomendaciones y puntos de BPC.

Los asistentes a esta reunión de validación con tomadores de decisiones se exponen a continuación:

Nombre	Institución
Benavides Zuñiga, Irlanda	Gerencia central de seguros y prestaciones económicas
Canduelas Flores, Gilver	Gerencia central de operaciones
Chavez Peralta, Bertha Marcelina	Gerencia central de prestaciones de salud

Validación con Pacientes

Se realizó una reunión con personas que tienen el diagnóstico de nefritis lúpica, con quienes se revisó y discutió las recomendaciones, los puntos de BPC, y los flujogramas de la GPC. Se recogieron las observaciones de los pacientes, que fueron tomadas en cuenta para realizar cambios en la formulación o presentación de las recomendaciones y puntos de BPC.

Los asistentes a esta reunión de validación con pacientes se exponen a continuación:

Nombre	Institución
Marquina Oyanguren, Catherine Esteffany (DNI: 46158400)	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Red Asistencial Almenara, Lima, EsSalud

i. Revisión externa.

El GEG decidió que la revisión externa se llevaría a cabo convocando a los siguientes expertos:

- Dra. Graciela S. Alarcón, especialista en reumatología.
The University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama, USA.
Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.
- Dr. Mario H. Cardiel, especialista en reumatología.
Centro de Investigación Clínica de Morelia, SC. Morelia, Michoacán, México.

V. Consideraciones generales

El GEG consideró que se debe tener en cuenta lo siguiente sobre el tratamiento farmacológico de la NL. Cabe mencionar que en este apartado no se plantearon preguntas clínicas.

Justificación	BPC
<p>Estos BPC y sus consideraciones sobre los escenarios y dosis fueron adoptados de las GPC de <i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i> (KDIGO) 2021 (9), <i>European Alliance of Associations for Rheumatology</i> (EULAR) 2019 (19) y <i>Latin American Group for the Study of Lupus</i> (GLADEL) – <i>Pan-American League of Associations of Rheumatology</i> (PANLAR) 2018 (4).</p>	<p>En adultos con NL clase I a V no refractarios, se debe coadministrar antimaláricos (ej. hidroxicloroquina a dosis que no exceda los 5 mg/kg/día vía oral y disminuirla gradualmente) como parte del cuidado estándar durante las fases de inducción y mantenimiento, a menos que hubiera alguna contraindicación.</p> <p>En adultos con NL clase I a V no refractarios que presenten proteinuria > 500 mg/día o hipertensión arterial, brindar inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II) a dosis recomendadas por guías de práctica clínica basadas en evidencia.</p> <p>En adultos con NL clase I a V no refractarios, considere brindar estatinas en base a los niveles lipídicos y riesgo cardiovascular a 10 años. Brindar las estatinas a dosis recomendadas por guías de práctica clínica basadas en evidencia.</p>
<p>El GEG consideró importante uniformizar las definiciones sobre la respuesta renal completa. Para ello, se tuvo en cuenta que las definiciones están principalmente en base a parámetros de proteinuria (como indicador de daño renal) y tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) (como indicador de función renal).</p> <p>Para la proteinuria se consideró un punto de corte ≤ 0.8 g/día ya un estudio en población latinoamericana con NL clase II a V encontraron que este punto de corte se asoció con menor Hazard de daño renal (incremento de al menos un punto en el dominio renal del índice de daño SLICC/ACR) a corto plazo (mediana de seguimiento: 3.6 años) (20). En adición, estudios que incluyeron participantes de otras etnias encontraron resultados similares (21, 22).</p> <p>Para la función renal, un estudio tuvo como objetivo consensuar definiciones potenciales de remisión en lupus. Para ello, los autores</p>	<p>Considerar definir respuesta renal completa cuando se obtenga:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proteinuria ≤ 0.8 g/día y • Empeoramiento de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) no mayor a 20% del valor basal o una TFGe ≥ 60 mL/min/1.73 m².

<p>realizaron una validación de las definiciones sobre “remisión” publicadas en estudios con más de 70 participantes. Se consensó un punto de corte para la TFGe a partir de los resultados de dicho estudio (23).</p>	
<p>Para la definición de respuesta renal parcial también se tuvieron en cuenta los parámetros de proteinuria y TFGe.</p> <p>Para la proteinuria se consideró adoptar la definición propuesta por el consenso de la sociedad de reumatología de Brasil (24).</p> <p>Para la función renal se consensó homogenizar el punto de corte para la TFGe según lo propuesto para respuesta renal completa (23).</p>	<p>Considerar definir respuesta renal parcial cuando se obtenga:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reducción de la proteinuria $\geq 50\%$ del valor basal y ≤ 3 g/día y • Empeoramiento de la TFGe basal no mayor a 20% del valor basal.

VI. Desarrollo de las preguntas y recomendaciones

a. Tratamiento farmacológico inicial en fase de inducción

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

Introducción

Una vez realizado el diagnóstico de nefritis lúpica (NL), se procede a elegir la terapia farmacológica según la clase de NL. Para las clases I a II, la terapia incluye el uso de antimaláricos y glucocorticoides (GC) y para las clases III a V, se agregan inmunosupresores (19).

Los GC se indican para todas las clases debido a su eficacia antiinflamatoria. Sin embargo, se han evidenciado eventos adversos como mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, daño orgánico irreversible, fracturas osteoporóticas, cataratas, y enfermedad coronaria, sobre todo, a dosis altas (25). Ante ello, diversos estudios han propuesto que el uso de GC a dosis menores podrían ser igualmente eficaces y más seguros (25). Por ello ante la incertidumbre de los beneficios y daños de estas dosis se planteó la presente pregunta.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
1.1	Adultos con nefritis lúpica clase I a II no refractarios en fase de inducción	GC orales a dosis media / GC orales a dosis alta	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Falla renal (estadio G5) • Respuesta renal completa o parcial • Respuesta renal completa • Respuesta renal parcial • Recaída de la enfermedad lúpica
1.2	Adultos con nefritis lúpica clase III a V no refractarios en fase de inducción	GC a dosis media más inmunosupresores / GC a dosis alta más inmunosupresores	<ul style="list-style-type: none"> • Función renal estable • Actividad de la enfermedad • Infección de cualquier tipo • Infección por virus Herpes Zoster • Hipertensión arterial • Infarto • Evento cerebro vascular • Necrosis avascular • Diabetes mellitus • Eventos adversos gastrointestinales

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**).

PICO 1.1: Adultos con NL clase I a II no refractarios, en fase de inducción:

No se encontró ninguna RS, por lo que se realizó una búsqueda *de novo* de ECA (**Anexo N° 2**). Producto de ello, no se encontró ningún estudio de este diseño que responda a la pregunta, por lo que se decidió emitir BPC.

PICO 1.2: Adultos con NL clase III a V no refractarios, en fase de inducción:

Se encontró una RS publicada como artículo científico: Tunncliffe 2018 (26). A continuación, se resumen las características de la RS encontrada:

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
Tunncliffe 2018	15/16	Marzo 2018	1 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Respuesta renal completa • Respuesta renal parcial • Recaída de la enfermedad lúpica • Infección de cualquier tipo • Infección por virus Herpes Zoster • Hipertensión arterial • Eventos adversos gastrointestinales

Adicionalmente, se tuvo conocimiento de los resultados preliminares de un ECA publicado como carta al editor (Bharati 2019) que evaluaron este desenlace (27). Los resultados de este estudio concordaban con lo reportado por la RS pero no se realizó un MA *de novo* ya que se consideró prudente esperar la publicación de los resultados finales.

Evidencia por cada desenlace:

PICO 1.1: Adultos con NL clase I a II no refractarios, en fase de inducción:

Por lo mencionado previamente, se emitirá BPC.

PICO 1.2: Adultos con NL clase III a V no refractarios, en fase de inducción:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Mortalidad:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Tunncliffe 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tunncliffe 2018** debido a que la calidad metodológica fue aceptable.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 1 ECA (n=81) con las siguientes características:
 - La **población** fueron pacientes con NL clase III o IV, proteinuria definida como relación proteinuria-creatinuria > 0.5; y actividad clínica definida por uno o más de los siguientes: creatinina sérica > 1 mg/dL; hematuria microscópica y presencia de cilindros celulares. Los pacientes provenían de Francia, Alemania, Italia, España, Reino Unido, Hungría, Grecia, Colombia, y Taiwán.

- La **intervención** fue micofenolato sódico (0.5 g/día durante 3 días, 1.44 g/día durante las primeras 2 semanas y luego 2.16 g/día en las 22 semanas restantes) más prednisolona (1 mg/kg/día).
 - En el **comparador** fue micofenolato sódico (misma dosis descrita) más prednisolona (0.5 mg/kg/día).
 - El **desenlace** fue definido como la muerte por cualquier causa y evaluado hasta 6 meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2018).
- Falla renal (estadio G5):
 - Ninguna RS encontrada evaluó este desenlace.
- Respuesta renal completa:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Tunncliffe 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tunncliffe 2018** debido a la razón anteriormente mencionada.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 1 ECA (n=81) con las siguientes características:
 - La **población, intervención y comparador** fueron descritas anteriormente.
 - El **desenlace** fue definido como la relación proteinuria-creatinuria < 0.5 con sedimento urinario normal y creatinina sérica < 10% del valor basal. El desenlace fue evaluado hasta 6 meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2018). Sin embargo, se tuvo conocimiento de los resultados preliminares de un ECA publicado como carta al editor (Bharati 2019) que evaluaron este desenlace (27). Los resultados de este estudio concordaban con lo reportado por la RS pero no se realizó un MA de *novo* ya que se consideró prudente esperar la publicación de los resultados finales.
- Respuesta renal parcial:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Tunncliffe 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tunncliffe 2018** debido a la razón anteriormente mencionada.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 1 ECA (n=81) con las siguientes características:
 - La **población, intervención y comparador** fueron descritas anteriormente.
 - El **desenlace** fue definido como reducción $\geq 50\%$ de la relación proteinuria-creatinuria respecto al valor basal, y valor de creatinina sérica < 10% del valor basal. El desenlace fue evaluado hasta 6 meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2018).
- Recaída de la enfermedad lúpica:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Tunncliffe 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tunncliffe 2018** debido a la razón anteriormente mencionada.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 1 ECA (n=50) con las siguientes características:
 - La **población, intervención y comparador** fueron descritas anteriormente.

- El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2018).
- Infarto de miocardio:
 - Ninguna RS encontrada evaluó este desenlace.
- Evento cerebro vascular:
 - Ninguna RS encontrada evaluó este desenlace.
- Necrosis avascular:
 - Ninguna RS encontrada evaluó este desenlace.
- Diabetes mellitus:
 - Ninguna RS encontrada evaluó este desenlace.
- Eventos adversos gastrointestinales:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Tunncliffe 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tunncliffe 2018** debido a la razón anteriormente mencionada.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 1 ECA (n=81) con las siguientes características:
 - La **población, intervención y comparador** fueron descritas anteriormente.
 - El **desenlace** fue definido como la ocurrencia de náuseas o vómitos. El desenlace fue evaluado hasta 6 meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2018).

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

PICO 1.1: Adultos con NL clase I a II no refractarios, en fase de inducción:

No se elaboró una tabla de resumen de evidencia debido a que se decidió emitir BPC.

PICO 1.2: Adultos con NL clase III a V no refractarios, en fase de inducción:

<p>Población: Adultos con nefritis lúpica clase III a V no refractarios en fase de inducción Intervención: Glucocorticoides (GC) oral a dosis media (prednisolona a 0.5 mg/kg/día) + inmunosupresores (IS) Comparador: Glucocorticoides (GC) oral a dosis alta (prednisolona a 1 mg/ kg/día) + inmunosupresores (IS) Autores: Gandy Dolores Maldonado, Sergio Goicochea-Lugo Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Mortalidad: ECA de Zeher 2011, incluido en la RS de Tunncliffe 2018 ● Respuesta renal completa: ECA de Zeher 2011, incluido en la RS de Tunncliffe 2018 ● Respuesta renal parcial: ECA de Zeher 2011, incluido en la RS de Tunncliffe 2018 ● Recaída de la enfermedad lúpica: ECA de Zeher 2011, incluido en la RS de Tunncliffe 2018 ● Infección de cualquier tipo: ECA de Zeher 2011, incluido en la RS de Tunncliffe 2018 ● Infección por virus Herpes Zoster: ECA de Zeher 2011, incluido en la RS de Tunncliffe 2018 ● Hipertensión arterial: ECA de Zeher 2011, incluido en la RS de Tunncliffe 2018 ● Eventos adversos gastrointestinales: ECA de Zeher 2011, incluido en la RS de Tunncliffe 2018 							
Beneficios:							
Desenlaces (outcomes)	Nº, diseño estudio y participantes	Comparador: GC oral a dosis alta + IS	Intervención: GC oral a dosis media + IS	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Mortalidad (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (81)	2/42 (4.8%)	0/39 (0%)	RR: 0.21 (0.01 a 4.34)	38 menos por 1000 (de 47 menos a 159 más)	⊕○○○○ MUY BAJA ^{a,b}	CRÍTICO

Respuesta renal completa (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (81)	8/42 (19.0%)	8/39 (20.5%)	RR: 1.08 (0.45 a 2.59)	15 más por 1000 (de 105 menos a 303 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	CRÍTICO
Respuesta renal parcial (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (81)	20/42 (47.6%)	14/39 (35.9%)	RR: 0.75 (0.40 a 1.28)	119 menos por 1000 (de 286 menos a 133 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,c}	IMPORTANTE
Recaída de la enfermedad lúpica (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (50)	1/28 (3.6%)	0/22 (0%)	RR: 0.42 (0.02 a 9.84)	21 menos por 1000 (de 35 menos a 316 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE

Daños:

Desenlaces (outcomes)	Nº, diseño estudio y participantes	Comparador: GC oral a dosis alta + IS	Intervención: GC oral a dosis media + IS	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Infección de cualquier tipo (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (81)	25/42 (59.5%)	17/39 (43.6%)	RR: 0.73 (0.47 a 1.13)	161 menos por 1000 (de 315 menos a 77 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE
Infección por virus Herpes Zoster (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (81)	7/42 (16.7%)	0/39 (0%)	RR: 0.07 (0.00 a 1.21)	155 menos por 1000 (de 166 menos a 35 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE
Hipertensión arterial (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (81)	3/42 (7.1%)	3/39 (7.7%)	RR: 1.08 (0.23 a 5.02)	6 más por 1000 (de 55 menos a 287 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE
Diarrea (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (81)	10/42 (23.8%)	8/39 (20.5%)	RR: 0.86 (0.38 a 1.96)	33 menos por 1000 (de 148 menos a 229 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE
Vómito (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (81)	4/42 (9.5%)	4/39 (10.3%)	RR: 1.08 (0.29 a 4.00)	8 más por 1000 (de 68 menos a 286 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE

ECA: Ensayo clínica Aleatorizado; GC: Glucocorticoide; IC: Intervalo de confianza; IS: Inmunosupresor; RR: Razón de riesgo.

Nota: Se recalcularon los RR teniendo en cuenta que la intervención fue GC orales a dosis media y el comparador fue GC orales a dosis alta.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por riesgo de sesgo: Generación de secuencia aleatoria, sesgo de selección, ocultamiento de la asignación, entre otras.
- Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión debido a que el IC cruza los umbrales de imprecisión (0.75 y 1.25) y la poca cantidad de participantes.
- Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión debido a que cruza uno de los umbrales de imprecisión.

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

PICO 1.1: Adultos con NL clase I a II no refractarios, en fase de inducción:

No se realizó una tabla de la evidencia a la decisión debido a que se decidió emitir BPC.

PICO 1.2: Adultos con NL clase III a V no refractarios, en fase de inducción:

Presentación:

Pregunta 1.2: En adultos con nefritis lúpica (NL) clase III a V no refractarios, ¿se debería iniciar la fase de inducción brindando glucocorticoides (GC) orales a dosis medias en lugar de dosis altas?	
Población:	Adultos con nefritis lúpica clase III a V no refractarios en fase de inducción
Intervención a comparar:	Intervención: GC orales a dosis media (prednisolona a 0.5 mg/día) + inmunosupresores Comparador: GC orales a dosis alta (prednisolona a 1 mg g/día) + inmunosupresores
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Falla renal (estadio G5) • Respuesta renal completa o parcial • Respuesta renal completa • Respuesta renal parcial • Recaída de la enfermedad lúpica • Función renal estable • Actividad de la enfermedad • Infección de cualquier tipo • Infección por virus Herpes Zoster • Hipertensión arterial • Infarto de miocardio • Evento cerebrovascular • Necrosis avascular • Diabetes mellitus • Eventos adversos gastrointestinales
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
<input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	<p>Si brindamos GC orales a dosis media (0.5 mg/día) en lugar de brindar GC orales a dosis alta (1 mg/día) posiblemente no modificaríamos la respuesta renal parcial, y posiblemente no modificaríamos la mortalidad, remisión respuesta renal completa ni la frecuencia de recaídas, pero esto es muy incierto.</p> <p>La evidencia disponible al momento no permite determinar los efectos sobre falla renal, función renal estable, ni actividad de la enfermedad.</p> <p>Un estudio observacional de cohorte en adultos con NL sugiere que los GC orales a dosis media podrían asociarse a un menor riesgo de toxicidad global y metabólica a un tiempo de seguimiento de 11.5 años. Sin embargo, este estudio tiene limitaciones y este resultado tendría que confirmarse con estudios mejor diseñados.</p> <p>En base a lo anterior, los beneficios se consideraron pequeños (puesto</p>
	Mortalidad (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (81)	RR: 0.21 (0.01 a 4.34)	38 menos por 1000 (de 47 menos a 159 más)	
	Respuesta renal completa (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (81)	RR: 1.08 (0.45 a 2.59)	15 más por 1000 (de 105 menos a 303 más)	
	Respuesta renal parcial (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (81)	RR: 0.75 (0.40 a 1.28)	119 menos por 1000 (de 286 menos a 133 más)	
	Recaída de la enfermedad lúpica (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (50)	RR: 0.42 (0.02 a 9.84)	21 menos por 1000 (de 35 menos a 316 más)	
<p>Ruiz-Irastorza G, Danza A, Perales I, Villar I, Garcia M, Delgado S, Khamashta M. Prednisone in lupus nephritis: how much is enough? Autoimmun Rev. 2014 Feb;13(2):206-14.</p> <p>Aquellos pacientes con NL que recibieron GC orales a 1 mg/kg/día tendieron a presentar mayor toxicidad global (HR: 13, IC 95%: 1.7 a</p>					

	<p>98.1, p = 0.012 y metabólica (HR: 10.6, IC 95%: 1.4 a 80.2, p = 0.022) por corticoides en comparación con aquellos que recibieron GC orales a 15 - 30 mg/día en un tiempo de seguimiento de 11.5 años. Sin embargo, este estudio podría tener confusión residual y no medida.</p>			que los GC a dosis bajas potencialmente sean más seguras).
Daños:				
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?				
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Pequeño <input checked="" type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)
	Infección de cualquier tipo (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (81)	RR: 0.73 (0.47 a 1.13)	161 menos por 1000 (de 315 menos a 77 más)
	Infección por virus Herpes Zoster (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (81)	RR: 0.07 (0.00 a 1.21)	155 menos por 1000 (de 166 menos a 35 más)
	Hipertensión arterial (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (81)	RR: 1.08 (0.23 a 5.02)	6 más por 1000 (de 55 menos a 287 más)
	Diarrea (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (81)	RR: 0.86 (0.38 a 1.96)	33 menos por 1000 (de 148 menos a 229 más)
	Vómito (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (81)	RR: 1.08 (0.29 a 4.00)	8 más por 1000 (de 68 menos a 286 más)
Certeza de la evidencia:				
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?				
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> No se evaluaron estudios 	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia	Entre los outcomes críticos, la menor certeza fue muy baja.
	Mortalidad (seguimiento: 6 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
	Respuesta renal completa (seguimiento: 6 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
	Respuesta renal parcial (seguimiento: 6 meses)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE	
	Recaída de la enfermedad lúpica (seguimiento: 6 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
	Infección de cualquier tipo (seguimiento: 6 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
	Infección por virus Herpes Zoster (seguimiento: 6 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
	Hipertensión arterial (seguimiento: 6 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	

	Diarrea (seguimiento: 6 meses)	 MUY BAJA	IMPORTANTE	
	Vómito (seguimiento: 6 meses)	 MUY BAJA	IMPORTANTE	
Desenlaces importantes para los pacientes:				
¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?				
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales	
<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí			No se evaluaron los desenlaces de falla renal (estadio G5), función renal estable, actividad de la enfermedad, infarto de miocardio, eventos cerebrovasculares, necrosis avascular ni diabetes mellitus. Si bien se evaluaron se evaluaron otros desenlaces críticos como mortalidad y respuesta renal completa, el GEG consideró que los potenciales daños serían los dirimientes de la decisión. Por ello, probablemente no se evaluaron todos los desenlaces de daño 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	
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce			Considerando los beneficios, los daños, los desenlaces importantes para los pacientes evaluados, y la certeza de evidencia, el GEG consideró que el balance probablemente favorezca al uso de GC orales a dosis media (0.5 mg/kg/día) en lugar de GC a dosis alta (1 mg/kg/día).	
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	
<input type="radio"/> Costos elevados <input type="radio"/> Costos moderados <input checked="" type="radio"/> Intervención y comparador cuestan similar <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Gastos de la intervención frente al comparador: Asumiendo que el peso promedio del paciente es 60 kg, los costos aproximados serían: A. GC a dosis media (0.5 mg/Kg/d) Costo del tratamiento por persona: S/. 27 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prednisona 20 mg tableta (S/. 0.1 por unidad) <ul style="list-style-type: none"> • Dosis: 30 mg diario x 6 meses B. GC a dosis altas (1 mg/Kg/d) Costo del tratamiento por persona: S/ 54 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prednisona 20 mg tableta (S/. 0.1 por unidad) <ul style="list-style-type: none"> • Dosis: 60 mg diarios x 6 meses 		El costo de brindar GC a dosis media sería similar al costo de brindar GC a dosis alta.	
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
<input type="radio"/> Reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente reduce la equidad <input checked="" type="radio"/> Probablemente no tenga impacto en la equidad <input type="radio"/> Probablemente incrementa la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Considerando que los GC orales son utilizados con relativa frecuencia en los distintos niveles de atención y que la cantidad de tabletas a brindar no son muy diferentes, brindar GC orales a dosis baja en lugar de a dosis alta, 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
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input checked="" type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p>Personal de salud: Probablemente una gran parte de los profesionales de salud aceptaría brindar inmunosupresores más GC orales a dosis media debido a que potencialmente ocasione menos eventos adversos y posiblemente tenga similar eficacia. Sin embargo, dado que el manejo de la NL es individualizado, otro grupo de profesionales podría estar de acuerdo con brindar dosis altas teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad, contraindicaciones, comorbilidades o la presencia de otras manifestaciones lúpicas.</p> <p>Pacientes: La aceptabilidad por parte de los pacientes podría ser variable dado que podrían valorar los potenciales eventos adversos de diferente manera.</p>
Factibilidad:		
¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El seguro social cuenta con GC en el petitorio, el cual no tiene restricciones para su uso. Sin embargo, se tendría que verificar la disponibilidad según la carga de pacientes con NL que maneje cada centro de salud.

Resumen de los juicios:

PICO 1.1: Adultos con NL clase I a II no refractarios, en fase de inducción:

No se realizó una tabla de resumen de los juicios debido a que se decidió emitir BPC.

PICO 1.2: Adultos con NL clase III a V no refractarios, en fase de inducción:

JUICIOS							
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce

	JUICIOS						
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	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
No aplica	No se emitió una recomendación para adultos con NL clase I a II debido a que no se encontró evidencia de ECA.

<p>Dirección: En adultos con NL clase III a V, los beneficios se consideraron pequeños (puesto que los GC a dosis bajas potencialmente sean más seguras a largo plazo (28)) y los daños se consideraron triviales (puesto que posiblemente no haya diferencias en otros eventos adversos). Por ello, se emitió una recomendación a favor de la intervención.</p> <p>Fuerza: La certeza de evidencia fue muy baja, no se conocen los efectos en los desenlaces importantes para los pacientes como falla renal (estadio G5), función renal estable, actividad de la enfermedad, infarto de miocardio, eventos cerebrovasculares, necrosis avascular ni diabetes mellitus; y la aceptabilidad por parte de los profesionales de salud y pacientes puede ser variable ya que el manejo es individualizado. Por ello, esta recomendación fue condicional.</p>	<p>En adultos con NL clase III a V no refractarios, sugerimos considerar iniciar la fase de inducción brindando GC orales a dosis medias en lugar dosis altas en combinación con algún inmunosupresor.</p> <p>Recomendación condicional a favor de la intervención Certeza de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>
---	--

Buenas Prácticas Clínicas

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

Justificación	BPC
<p>La definición sobre dosis media y alta es variable. La dosis alta suele referirse al uso de prednisona a 2 mg/kg/día (29) o 1 mg/kg/día (o equivalentes) (25). Por otro lado, la dosis media suele referirse al uso de prednisona oral a 0.5 mg/Kg/día o ≤ 7.5 mg/día (o equivalentes) (19, 25). Ante ello, el GEG consensuó la definición de dosis “media” y “alta” en base a lo utilizado en el ECA que sirvió de cuerpo de evidencia.</p>	<p>Considerar las siguientes dosis de inicio de GC orales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis medias: prednisona a 0.3-0.5 mg/kg/día o equivalentes. • Dosis altas: prednisona a 1 mg/kg/día o equivalentes. <p>Luego, disminuirla progresivamente hasta ≤ 5 mg/día o equivalentes, excepto cuando otras manifestaciones lúpicas requieran administrar dosis mayores.</p>
<p>La evidencia sobre el manejo de adultos con NL clase I a II, en general, es escasa (30). El uso de GC e inmunosupresores en este grupo de pacientes es aún debatible pero se puede considerar brindarlos en aquellos con proteinuria en rango nefrótico y tomando en cuenta la presencia de otras manifestaciones lúpicas (9). En caso se decida brindar GC, considerar administrar dosis media ya que los efectos podrían ser similares a los adultos con clases III a V. Por otra parte, la indicación de los pulsos de GC endovenosos es aún más individualizada y suele depender de la gravedad de la enfermedad, proteinuria importante, y presencia de otras manifestaciones lúpicas (1). Esto concuerda con lo enunciado por otras GPC (9, 19).</p>	<p>En adultos con NL clase I a II no refractarios en fase de inducción:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cuando se presente proteinuria en rango nefrótico (> 3 g/día), considere brindar GC orales a dosis medias más inmunosupresores durante seis meses. Cuando no se presente proteinuria en rango nefrótico, la decisión sobre brindar estas terapias debe ser individualizada y tomando en cuenta la presencia de otras manifestaciones lúpicas. • Considere brindar pulsos de GC endovenosos teniendo en cuenta otras manifestaciones de la enfermedad.

<p>En adultos con NL clase III a V se brindan pulsos de GC endovenosos seguidos de dosis más bajas de GC orales para disminuir las dosis acumuladas y con ello disminuir el riesgo de eventos adversos asociados al uso de estos fármacos. Las dosis de los GC endovenosos fueron propuestas en base que un estudio reportó menor frecuencia de eventos adversos con el uso de metilprednisolona a dosis ≤ 1.5 g al completar tres días (31), otro reportó que el uso de 1 g/día se asoció con el desarrollo de infecciones (32), y un reporte preliminar evidenció similar eficacia entre las dosis de 0.25 y 0.75 g/día (33). En suma, el uso de metilprednisolona a dosis menores a 1 g/día también ha sido propuesto por otras GPC (9, 19).</p>	<p>En adultos con NL clase III a V no refractarios en fase de inducción, primero brindar pulsos de GC endovenosos (metilprednisolona a 0.25-0.50 g/día o equivalentes durante uno a tres días) y luego brindar GC orales en combinación con algún inmunosupresor para disminuir las dosis acumuladas de GC.</p>
<p>Dado que el manejo de la NL es individualizado, en algunos casos especiales se podría considerar optar por el uso de GC orales a dosis altas. Estos casos fueron propuestos en base a lo mencionado en la literatura (1, 2).</p>	<p>En adultos con NL clase I a V se podría considerar el uso de GC orales a dosis altas en casos especiales: en los que la gravedad de la enfermedad y/o la presencia de otras manifestaciones lúpicas hagan revalorar la decisión.</p>

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

Introducción

En la fase de inducción se utilizan inmunosupresores para pacientes con NL clase III a V, principalmente micofenolato mofetilo (MMF) y ciclofosfamida (CYC) endovenosa, ambos en combinación con glucocorticoides (GC) (4, 9, 19). La evidencia sobre los beneficios y daños de estos fármacos proviene sobre todo de población caucásica. Sin embargo, diversos estudios sugieren que estos efectos podrían variar en población Latino Americana (4). Por ello, sería necesario evaluar esta pregunta clínica contextualizada a nuestra población.

Si bien estos inmunosupresores se brindan para las clases III a V, el GEG consideró importante diferenciar los efectos en pacientes con clases III a IV y aquellos con clase V debido a que estos últimos tienen un peor pronóstico (9, 34). Además, puesto que estos inmunosupresores son los más ampliamente estudiados, se decidió incluir solo aquellos estudios publicados en los últimos cinco años.

Pregunta PICO abordada en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó dos preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
2.1	Adultos con nefritis lúpica clase III a IV no refractarios, en fase de inducción	MMF más GC / CYC endovenosa más CS	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Falla renal (estadio G5) • Respuesta renal completa o parcial • Respuesta renal completa • Respuesta renal parcial • Recaída renal • Función renal estable • Actividad de la enfermedad
2.2	Adultos con nefritis lúpica clase V no refractarios, en fase de inducción	MMF más GC / CYC endovenosa más CS	<ul style="list-style-type: none"> • Duplicación de la creatinina sérica • Infección de cualquier tipo • Infección por virus Herpes Zoster • Falla ovárica • Irregularidad menstrual • Leucopenia • Alopecia • Eventos adversos gastrointestinales

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**).

PICO 2.1: Adultos con NL clase III a IV no refractarios, en fase de inducción.

Se encontraron tres RS publicadas como artículos científicos en los últimos cinco años: Zhang 2020 (35), Thong 2019 (36), Tunncliffe 2018 (26). 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	13/16	Enero 2018	18 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta renal total (respuesta renal parcial y luego completa) • Respuesta renal completa • Infección de cualquier tipo • Falla ovárica • Irregularidad menstrual • Leucopenia • Alopecia • Eventos adversos gastrointestinales
Thong 2019	5/16	Diciembre 2016	6 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Infección de cualquier tipo
Tunncliffe 2018	15/16	Marzo 2018	10 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Falla renal (estadio G5) • Respuesta renal completa • Respuesta renal parcial • Recaída renal • Función renal estable • Duplicación de la creatinina sérica • Infección de cualquier tipo • Infección por virus de Herpes Zoster • Falla ovárica • Irregularidad menstrual • Leucopenia • Alopecia • Eventos adversos gastrointestinales

PICO 2.2: Adultos con NL clase V no refractarios, en fase de inducción.

Se encontró una RS publicada como artículo científico en los últimos cinco años: Tang 2018 (37). A continuación, se resumen las características de la RS encontrada:

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
Tang 2018	12/16	Noviembre 2017	2 ECA 1 EO	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Respuesta renal completa o parcial • Respuesta renal completa • Respuesta renal parcial • Infección de cualquier tipo

Evidencia por cada desenlace:

PICO 2.1: Adultos con NL clase III a IV no refractarios, en fase de inducción.

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- **Mortalidad:**
 - Para este desenlace se contó con dos RS: Thong 2019, Tunnicliffe 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tunnicliffe 2018** debido a que tuvo la mejor calidad metodológica según AMSTAR-2, y utilizó métodos estadísticos apropiados.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 8 ECA (n=826) con las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos (rango de promedios: 23.3 a 31.7 años) con nefritis lúpica de clase III a V (III, IV, V+III, V+IV) en fase de inducción de Egipto, Bosnia, Malasia, China, India y los Estados Unidos.
 - La **intervención** fue administrar MMF (1.5 a 3 g/día) vía oral, durante seis meses, más GC (prednisona).
 - El **comparador** fue administrar CYC (0.5 a 1 g/m²/mes) vía endovenosa, durante seis meses, más GC (prednisona).
 - El **desenlace** fue definido como la muerte por cualquier causa evaluado en promedio a los 6 meses de seguimiento, tiempo que duró la fase de inducción.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que la búsqueda fue reciente (marzo 2018).
- **Falla renal (estadio G5):**
 - Para este desenlace se contó con dos RS: Zhang 2020, Tunnicliffe 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tunnicliffe 2018** por las razones anteriormente mencionadas.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 3 ECA (n=231) con las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos (rango de promedios: 23.3 a 31.7 años) con nefritis lúpica de clase III a V (III, IV, V+III, V+IV) en fase de inducción de Egipto, Malasia y los Estados Unidos.
 - La **intervención** y el **comparador** fueron descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como la afectación renal del paciente con requerimiento de terapia de reemplazo renal, evaluado en promedio a los 8 meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que la búsqueda fue reciente (marzo 2018).
- **Respuesta renal completa o parcial:**
 - Ninguna de las RS encontradas evaluó este desenlace.
- **Respuesta renal completa:**
 - Para este desenlace se contó con dos RS: Zhang 2020, Tunnicliffe 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tunnicliffe 2018** por las razones anteriormente mencionadas.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 9 ECA (n=868) con las siguientes características:

- La **población**, la **intervención** y el **comparador** fueron descritos previamente en el desenlace de mortalidad.
 - El **desenlace** fue definido como el retorno a la creatinina sérica normal, excreción urinaria de proteínas < 0.5 g/24h, y sedimento urinario inactivo después de la terapia de inducción; evaluado en promedio a los 6 meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que la búsqueda fue reciente (marzo 2018).
- Respuesta renal parcial:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Tunncliffe 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tunncliffe 2018** por las razones anteriormente mencionadas.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 9 ECA (n=868) con las siguientes características:
 - La **población**, la **intervención** y el **comparador** fueron descritos previamente en el desenlace de mortalidad.
 - El **desenlace** fue definido como una caída a < 3.0 g/día de proteinuria si el valor inicial es ≥ 3.0 g/día o una reducción ≥ 50% si la proteinuria basal era < 3.0 g/día; y la estabilización de la creatinina sérica ±25%; evaluado en promedio a los 6 meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que la búsqueda fue reciente (marzo 2018).
 - Dentro de los estudios incluidos en el MA, un ECA realizó un análisis *post-hoc* en población hispana (Appel 2009) (38).
- Recaída renal:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Tunncliffe 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tunncliffe 2018** por las razones anteriormente mencionadas.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 1 ECA (n=140) con las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos con un promedio de edad de 31.7 años con nefritis lúpica de clase III, IV, o V en fase de inducción realizada en Estados Unidos, que incluyó participantes de raza negra, blanca, hispana, asiática, entre otras.
 - La **intervención** y el **comparador** fueron descritos previamente en el desenlace de mortalidad.
 - El **desenlace** fue definido como la reaparición o empeoramiento de las alteraciones urinarias y/o aumento de la creatinina sérica producida durante el tratamiento inmunosupresor; evaluado al terminar la terapia de inducción a los 6 meses.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que la búsqueda fue reciente (marzo 2018).
- Función renal estable:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Tunncliffe 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tunncliffe 2018** por las razones anteriormente mencionadas.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 6 ECA (n=641) con las siguientes características:

- La **población** fueron adultos (rango de promedios: 24.3 a 31.6 años) con nefritis lúpica de clase III a V (III, IV, V+III, V+IV) en fase de inducción de China, Malasia, Nepal, Bosnia, India.
 - La **intervención** y el **comparador** fueron descritos previamente en el desenlace de mortalidad.
 - El **desenlace** fue definido como incremento de la creatinina sérica < 20% del valor basal. El desenlace fue evaluado hasta los 6 meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que la búsqueda fue reciente (marzo 2018).
- Actividad de la enfermedad:
 - Ninguna de las RS encontradas evaluó este desenlace.
- Duplicación de la creatinina sérica:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Tunncliffe 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tunncliffe 2018** por las razones anteriormente mencionadas.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 1 ECA (n=40) con las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos con un promedio de edad de 24.3 años con nefritis lúpica de clase III a V (III, IV, V+III, V+IV) en fase de inducción de China.
 - La **intervención** y el **comparador** fueron descritos previamente en el desenlace de mortalidad.
 - El **desenlace** fue definido como presentar un incremento de dos o más veces el valor de creatinina sérica basal, evaluado hasta los 6 meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que la búsqueda fue reciente (marzo 2018).
- Infección de cualquier tipo:
 - Para este desenlace se contó con tres RS: Zhang 2020, Thong 2019, Tunncliffe 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Zhang 2020** debido a que, el estudio incluyó mayor cantidad de estudios y fue uno de los que realizó su búsqueda más recientemente (enero 2018).
 - Para este desenlace, la RS incluyó 11 ECA (n=583) con las siguientes características:
 - La **población** fueron pacientes con nefritis lúpica de clase III a V (III, IV, V+III, V+IV) en fase de inducción de China.
 - La **intervención**, y el **comparador** fueron descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como la infección por todas las causas, excluida la infección por el virus del herpes zóster; evaluado en un rango promedio de 6 a 12 meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que la búsqueda fue reciente (enero 2018).
- Infección por virus Herpes Zoster:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Tunncliffe 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tunncliffe 2018** por las razones anteriormente mencionadas.

- Para este desenlace, la RS incluyó 6 ECA (n=753) con las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos (rango de promedios: 23.3 a 31.7 años) con nefritis lúpica de clase III a V (III, IV, V+III, V+IV) en fase de inducción de India, Egipto, Malasia, los Estado Unidos.
 - la **intervención** y el **comparador** fueron descritos previamente en el desenlace de mortalidad.
 - El **desenlace** fue definido como la ocurrencia de infección por virus de Herpes Zoster hasta los 6 meses de seguimiento.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que la búsqueda fue reciente (marzo 2018).
- Falla ovárica:
 - Para este desenlace se contó con dos RS: Zhang 2020, Tunnicliffe 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Zhang 2020** por las razones anteriormente mencionadas.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 9 ECA (n=439) con las siguientes características:
 - La **población**, la **intervención** y el **comparador** fueron descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como el desarrollo de trastornos menstruales y amenorrea, evaluado en un rango promedio de 6 a 12 meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que la búsqueda fue reciente (enero 2018).
- Irregularidad menstrual:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Tunnicliffe 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tunnicliffe 2018** por las razones anteriormente mencionadas.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 2 ECA (n=87) con las siguientes características:
 - **La población** fueron adultos (rango de promedios: 23.3 a 24.3 años) con nefritis lúpica de clase III a V (III, IV, V+III, V+IV) en fase de inducción de Egipto y China.
 - la **intervención** y el **comparador** fueron descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como la ocurrencia de periodos menstruales irregulares hasta los 6 meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que la búsqueda fue reciente (marzo 2018).
- Leucopenia:
 - Para este desenlace se contó con dos RS: Zhang 2020, Tunnicliffe 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Zhang 2020** por las razones anteriormente mencionadas.
 - Para este desenlace, la RS de Zhang 2020 incluyó 11 ECA (n=518) con las siguientes características:
 - La **población**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como el descenso del número de leucocitos en la sangre $< 4 \times 10^9$ células/L, evaluado en un rango promedio de 6 a 12 meses de seguimiento.

- El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que la búsqueda fue reciente (enero 2018).
- Alopecia:
 - Para este desenlace se contó con dos RS: Zhang 2020, Tunnicliffe 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Zhang 2020** por las razones anteriormente mencionadas.
 - Para este desenlace, la RS de Zhang 2020 incluyó 6 ECA (n= 316) con las siguientes características:
 - La **población**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como la ocurrencia de alopecia, evaluado en un rango promedio de 6 a 12 meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que la búsqueda fue reciente (enero 2018).
- Eventos adversos gastrointestinales:
 - Para este desenlace se contó con dos RS: Zhang 2020, Tunnicliffe 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Zhang 2020** por las razones anteriormente mencionadas.
 - Para este desenlace, la RS de Zhang 2020 incluyó 11 ECA (n=561) con las siguientes características:
 - La **población**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como la ocurrencia de náuseas y/o vómitos, evaluado en un rango promedio de 6 a 12 meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que la búsqueda fue reciente (enero 2018).

PICO 2.2: Adultos con NL clase V no refractarios, en fase de inducción.

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Mortalidad:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Tang 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tang 2018** debido a que proporcionó información en pacientes con nefritis lúpica clase V.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 2 ECA (n=168), con las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos con un promedio de edad de 31.5 años con nefritis lúpica de clase V (membranosa) en fase de inducción de Norte América, Latino América, Asia, Australia, y Europa.
 - La **intervención** fue administrar MMF (1.5 a 3 g/día) vía oral, durante seis meses, más GC (prednisona).
 - El **comparador** fue administrar CYC (0.5 a 1 g/m²/mes) vía endovenosa, durante seis meses, más GC (prednisona).
 - El **desenlace** fue definido como la muerte por cualquier causa evaluado en promedio a los 6 meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que la búsqueda fue reciente (noviembre 2017).

- Falla renal (estadio G5):
 - Ninguna de las RS encontradas evaluó este desenlace.
- Respuesta renal completa o parcial:
 - Ninguna de las RS encontradas evaluó este desenlace.
- Respuesta renal completa:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Tang 2018.
 - Se decidió no tomar como referencia la RS de **Tang 2018**, debido a que meta-analizaba ECA y no ECA para este desenlace. Por ello, se sólo se incluyó el ECA que proporcionaba evidencia para pacientes con clase V (Appel 2009) como cuerpo de evidencia.
 - Para este desenlace, el ECA incluyó n=60, con las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos con un promedio de edad de 32 años con nefritis lúpica de clase V en fase de inducción de Norte América, Latino América, Asia, Australia, y Europa a quienes se les realizó una biopsia previamente.
 - La **intervención** y el **comparador** fueron descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como la disminución de la excreción urinaria de proteínas < 0.3 g/24h; evaluado en promedio a los seis meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que la búsqueda fue reciente (noviembre 2017).
- Respuesta renal parcial:
 - Ninguna de las RS encontradas evaluó este desenlace. Sin embargo, se tuvo en cuenta que un ECA incluido en la RS de **Tang 2018** realizó un análisis post-hoc en población hispana. Por ello se incluyó este ECA como cuerpo de evidencia (Appel 2009).
 - Para este desenlace, el ECA incluyó n=131 hispanos, con las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos con NL clases V, III+V, y IV+V pero no se especifican las características para hispanos.
 - La **intervención** y el **comparador** fueron descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido previamente y evaluado hasta 6 meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que la búsqueda fue reciente (noviembre 2017).
- Recaída renal:
 - Ninguna de las RS encontradas evaluó este desenlace.
- Función renal estable:
 - Ninguna de las RS encontradas evaluó este desenlace.
- Actividad de la enfermedad:
 - Ninguna de las RS encontradas evaluó este desenlace.
- Duplicación de la creatinina sérica:
 - Ninguna de las RS encontradas evaluó este desenlace.
- Infección de cualquier tipo:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Tang 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tang 2018**, debido a que meta-analizó para este desenlace los 2 ECA (Ginzler 2005 y Appel 2009).

- Para este desenlace, los dos ECA incluyeron n=168, con las siguientes características:
 - La **población**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como la infección por todas las causas, excluida la infección por el virus del herpes zóster; evaluado en promedio a los seis meses de seguimiento.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que la búsqueda fue reciente (noviembre 2017).
- Infección por virus Herpes Zoster:
 - Ninguna de las RS encontradas evaluó este desenlace.
- Falla ovárica:
 - Ninguna de las RS encontradas evaluó este desenlace.
- Irregularidad menstrual:
 - Ninguna de las RS encontradas evaluó este desenlace.
- Leucopenia:
 - Ninguna de las RS encontradas evaluó este desenlace.
- Alopecia:
 - Ninguna de las RS encontradas evaluó este desenlace.
- Eventos adversos gastrointestinales:
 - Ninguna de las RS encontradas evaluó este desenlace.

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

PICO 2.1: Adultos con NL clase III a IV no refractarios, en fase de inducción.

<p>Población: Adultos con nefritis lúpica clase III a IV no refractarios, en fase de inducción. Intervención: Micofenolato mofetilo (MMF) + Glucocorticoides (GC) Comparador: Ciclofosfamida (CYC) endovenosa + Glucocorticoides (GC) Autores: Carolina Delgado-Flores Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Mortalidad: RS de Tunnicliffe 2018 ● Falla renal (estadio G5): RS de Tunnicliffe 2018 ● Respuesta renal completa: RS de Tunnicliffe 2018 ● Respuesta renal parcial: RS de Tunnicliffe 2018 ● Respuesta renal parcial en hispanos: ECA de Appel 2009, incluido en la RS de Tunnicliffe 2018 ● Recaída renal: RS de Tunnicliffe 2018 ● Función renal estable: RS de Tunnicliffe 2018 ● Duplicación de la creatinina sérica: RS de Tunnicliffe 2018 ● Infección de cualquier tipo: RS de Zhang 2020 ● Infección por virus Herpes Zoster: RS de Tunnicliffe 2018 ● Falla ovárica: RS de Zhang 2020 ● Irregularidad menstrual: RS de Tunnicliffe 2018 ● Leucopenia: RS de Zhang 2020 ● Alopecia: RS de Zhang 2020 ● Eventos adversos gastrointestinales: RS de Zhang 2020 							
Beneficios:							
Desenlaces (outcomes)	Nº, diseño estudio y participantes	Comparador: CYC + GC	Intervención: MMF + GC	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Mortalidad (seguimiento: 6 meses)	8 ECA (826)	20/420 (4.8%)	22/406 (5.4%)	RR: 1.12 (0.61 a 2.06)	6 más por 1000 (de 19 menos a 50 más)	⊕⊕○○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO

Falla renal (estadio G5) (seguimiento: 8 meses)	3 ECA (231)	10/117 (8.5%)	7/114 (6.1%)	RR: 0.71 (0.27 a 1.84)	25 menos por 1000 (de 62 menos a 72 más)	⊕⊕○○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO
Respuesta renal completa (seguimiento: 6 meses)	9 ECA (868)	98/441 (22.2%)	116/427 (27.2%)	RR: 1.17 (0.97 a 1.42)	38 más por 1000 (de 7 menos a 93 más)	⊕⊕○○○ BAJA ^{b,c}	CRÍTICO
Respuesta renal parcial (seguimiento: 6 meses)	9 ECA (868)	183/441 (41.5%)	183/427 (42.9%)	RR: 1.02 (0.89 a 1.18)	8 más por 1000 (de 46 menos a 75 más)	⊕⊕○○○ BAJA ^{c,d}	IMPORTANTE
Respuesta renal parcial [En hispanos]* (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (131)	26/67 (38.8%)	39/64 (60.9%)	OR: 2.50 (1.20 a 5.10)	225 más por 1000 (de 44 más a 376 más)	⊕○○○○ MUY BAJA ^{e,f}	IMPORTANTE
Recaída renal (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (140)	8/69 (11.6%)	8/71 (11.3%)	RR: 0.97 (0.39 a 2.44)	3 menos por 1000 (de 71 menos a 167 más)	⊕⊕○○○ BAJA ^{b,g}	IMPORTANTE
Función renal estable (seguimiento: 6 meses)	6 ECA (641)	202/326 (62.0%)	207/315 (65.7%)	RR: 1.05 (0.94 a 1.17)	31 más por 1000 (de 37 menos a 105 más)	⊕⊕○○○ BAJA ^{b,c}	IMPORTANTE
Daños:							
Desenlaces (outcomes)	Nº, diseño estudio y participantes	Comparador: CYC + CS	Intervención: MMF + CS	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Duplicación de la creatinina sérica (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (40)	0/20 (0%)	0/20 (0%)	NE	NE	NE	CRÍTICO
Infección de cualquier tipo (seguimiento: 6 – 12 meses)	11 ECA (583)	87/287 (30.3%)	47/296 (15.9%)	RR: 0.52 (0.38 a 0.71)	146 menos por 1000 (de 188 menos a 88 menos)	⊕⊕○○○ BAJA ^{h,i}	IMPORTANTE
Infección por virus Herpes Zoster (seguimiento: 6 meses)	6 ECA (753)	20/376 (5.3%)	27/377 (7.2%)	RR: 1.39 (0.78 a 2.46)	21 más por 1000 (IC95%: 12 menos a 78 más)	⊕○○○○ MUY BAJA ^{b,h,i}	IMPORTANTE
Falla ovárica (seguimiento: 6 – 12 meses)	9 ECA (439)	45/214 (21.0%)	8/225 (3.6%)	RR: 0.21 (0.11 a 0.39)	166 menos por 1000 (de 187 menos a 128 menos)	⊕⊕○○○ BAJA ^{h,i}	CRÍTICO
Irregularidad menstrual (seguimiento: 6 meses)	2 ECA (87)	6/43 (14.0%)	2/44 (4.5%)	RR: 0.33 (0.07 a 1.59)	93 menos por 1000 (IC95%: 130 menos a 82 más)	⊕○○○○ MUY BAJA ^{a,c,e}	IMPORTANTE
Leucopenia (seguimiento: 6 – 12 meses)	11 ECA (518)	26/256 (10.2%)	10/262 (3.8%)	RR: 0.44 (0.23 a 0.83)	57 menos por 1000 (de 78 menos a 17 menos)	⊕⊕○○○ BAJA ^{h,i}	IMPORTANTE
Alopecia (seguimiento: 6 – 12 meses)	6 ECA (316)	25/157 (15.9%)	1/159 (0.6%)	RR: 0.12 (0.04 a 0.37)	140 menos por 1000 (de 153 menos a 100 menos)	⊕⊕○○○ BAJA ^{h,i}	IMPORTANTE

Eventos adversos gastrointestinales (seguimiento: 6 – 12 meses)	11 ECA (561)	59/279 (21.1%)	27/282 (9.6%)	RR: 0.48 (0.32 a 0.71)	110 menos por 1000 (de 144 menos a 61 menos)	⊕⊕○○○ BAJA ^{h,i}	IMPORTANTE
---	--------------	----------------	---------------	------------------------	--	------------------------------	------------

IC: Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgo; **ECA:** Ensayo clínico aleatorizado; **OR:** Razón de odds; **NE:** No evaluable; *Resultado del análisis *post-hoc* en población hispana (ECA de Appel 2009).

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- Se disminuyó un nivel por evidencia indirecta: estudio MA pacientes con nefritis lúpica en marco temporal de seguimiento insuficiente.
- Se disminuyó un nivel por imprecisión: número de eventos total pequeño, estimación de riesgo incluye el valor de no efecto.
- Se disminuyó un nivel por riesgo de sesgo: riesgo poco claro en la generación de la secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de la evaluación del desenlace, y riesgo alto del cegamiento de participantes y personal.
- Se disminuyó un nivel por evidencia indirecta: diferencias en la definición del desenlace entre los estudios.
- Se disminuyó un nivel por imprecisión: número de eventos total pequeño y de muestra (n<150).
- Se disminuyó dos niveles por riesgo de sesgo: riesgo poco claro en la generación de secuencia aleatoria, riesgo alto en el cegamiento de los participantes y personal, reporte selectivo de resultados.
- Se disminuyó un nivel por riesgo de sesgo: riesgo alto en el cegamiento de participantes y personal, reporte selectivo; riesgo poco claro del cegamiento de la evaluación de desenlaces.
- Se disminuyó un nivel por evidencia indirecta: estudio MA pacientes con nefritis lúpica en población China.
- Se disminuyó un nivel por riesgo de sesgo: riesgo poco claro en el ocultamiento de la asignación, cegamiento de los participantes y personal, cegamiento de la evaluación del desenlace, data del desenlace incompleta.

PICO 2.2: Adultos con NL clase V no refractarios, en fase de inducción.

<p>Población: Adultos con nefritis lúpica clase V no refractarios, en fase de inducción Intervención: Micofenolato mofetilo (MMF) + Glucocorticoides (GC) Comparador: Ciclofosfamida (CYC) endovenosa + Glucocorticoides (GC) Autores: Carolina Delgado-Flores Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad: ECA de Ginzler 2005 y Appel 2009, incluidos en la RS de Tang 2018 • Respuesta renal completa: ECA de Appel 2009, incluido en la RS de Tang 2018 • Respuesta renal parcial en hispanos: ECA de Appel 2009, incluido en la RS de Tang 2018 • Infeción de cualquier tipo: ECA de Ginzler 2005 y Appel 2009, incluidos en la RS de Tang 2018 							
Beneficios:							
Desenlaces (outcomes)	Nº, diseño estudio y participantes	Comparador: CYC + CS	Intervención: MMF + CS	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Mortalidad (seguimiento: 6 meses)	2 ECA (168)	<ul style="list-style-type: none"> Un ECA incluyó 140 pacientes con NL, de los cuales 27 (19.3%) eran de clase V. No reportaron los efectos en mortalidad para pacientes con clase V individualmente. En pacientes de clase III a V, los efectos sobre mortalidad posiblemente sean similares entre aquellos que recibieron MMF y aquellos que recibieron CYC endovenosa pero esto es incierto (RR: 0.48, IC 95%: 0.15 a 1.60). Un ECA incluyó 364 pacientes con NL, de los cuales 60 (16.5%) eran de clase V. No reportaron los efectos en mortalidad para pacientes con clase V individualmente. En pacientes de clase V, III+V, y IV+V, los efectos sobre mortalidad posiblemente sean similares entre aquellos que recibieron MMF y aquellos que recibieron CYC endovenosa pero esto es incierto (RR: 1.76, IC 95%: 0.60 a 5.15). 				⊕○○○○ MUY BAJA ^{a,b}	CRÍTICO
Respuesta renal completa (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (60)	15/31 (48.4%)	16/29 (55.2)	RR: 1.14 (0.70 a 1.86)	68 más por 1000 (de 145 menos a 416 más)	⊕○○○○ MUY BAJA ^{a,b}	CRÍTICO

Respuesta renal parcial [En hispanos]* (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (131)	26/67 (38.8%)	39/64 (60.9%)	OR: 2.50 (1.20 a 5.10)	225 más por 1000 (de 44 más a 376 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE
Daños:							
Desenlaces (outcomes)	Nº, diseño estudio y participantes	Comparador: CYC + CS	Intervención: MMF + CS	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Infección de cualquier tipo (seguimiento: 6 meses)	2 ECA (168)	NR	NR	OR: 0.08 (0.30 a 2.00)	NE	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	CRÍTICO
<p>ECA: Ensayo clínico aleatorizado; IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; OR: Razón de odds; NR: No reporta; NE: No evaluable. *Resultado del análisis <i>post-hoc</i> en población hispana (ECA de Appel 2009).</p> <p>Explicaciones de la certeza de evidencia:</p> <p>a. Se disminuyó un nivel por imprecisión: número de muestra y de eventos total pequeño. b. Se disminuyó dos niveles por riesgo de sesgo: riesgo alto del cegamiento de participantes y personal, cegamiento de evaluación de desenlaces, y data incompleta.</p>							

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

PICO 2.1: Adultos con NL III a IV no refractarios, en fase de inducción.

Presentación:

Pregunta 2.1: En adultos con nefritis lúpica (NL) clase III a IV no refractarios, ¿se debería brindar micofenolato mofetilo (MMF) en lugar de ciclofosfamida (CYC) endovenosa como terapia inicial de la fase de inducción?	
Población:	Pacientes adultos con nefritis lúpica clase III a IV no refractarios, en fase de inducción.
Intervenciones a comparar:	Intervención: Micofenolato mofetilo (MMF) + Glucocorticoides (GC) Comparador: Ciclofosfamida IV (MMF) + Glucocorticoides (GC)
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Falla renal (estadio G5) • Respuesta renal completa o parcial • Respuesta renal completa • Respuesta renal parcial • Recaída renal • Función renal estable • Actividad de la enfermedad • Duplicación de la creatinina sérica • Infección de cualquier tipo • Infección por virus Herpes Zoster • Falla ovárica • Irregularidad menstrual • Leucopenia • Alopecia • Eventos adversos gastrointestinales
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés 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
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Pequeño ● Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce 	Desenlaces (outcomes)	N°, diseño estudio y participante	Efecto relativo (IC95%)	Diferencia (IC 95%)	<p>Si brindamos MMF más GC a 1000 personas en lugar de brindar CYC endovenosa más GC, posiblemente evitaríamos 146 casos de infección de cualquier tipo (IC95%: -88 a -188), 166 casos de falla ovárica (IC95%: -128 a -187), 57 casos de leucopenia (IC95%: -17 a -78), 140 casos de alopecia (IC95%: -100 a -153), y 110 casos de eventos adversos gastrointestinales (IC95%: -61 a -144). Además, posiblemente causaríamos 225 casos más de respuesta renal parcial en población hispana (IC95%: +44 a +376) pero esto es incierto.</p> <p>En contraste, posiblemente no modificaríamos la mortalidad, la falla renal (estadio G5), la respuesta renal completa, la respuesta renal parcial, la recaída renal, o la mantención de la función renal estable.</p> <p>La evidencia proveniente de ECA encontrada al momento no permitió determinar los efectos sobre la mortalidad, falla renal, respuesta renal completa, recaída renal, y función renal estable en población hispana.</p> <p>Los beneficios se consideraron moderados (puesto que el tamaño del efecto sobre la respuesta renal parcial en hispanos y falla ovárica se sería importante. Además, los efectos sobre la alopecia, infección de cualquier tipo, leucopenia, y eventos adversos gastrointestinales importantes no serían despreciables).</p>
	Mortalidad (seguimiento: 6 meses)	8 ECA (826)	RR: 1.12 (0.61 a 2.06)	6 más por 1000 (de 19 menos a 50 más)	
	Falla renal (estadio G5) (seguimiento: 8 meses)	3 ECA (231)	RR: 0.71 (0.27 a 1.84)	25 menos por 1000 (de 62 menos a 72 más)	
	Respuesta renal completa (seguimiento: 6 meses)	9 ECA (868)	RR: 1.17 (0.97 a 1.42)	38 más por 1000 (de 7 menos a 93 más)	
	Respuesta renal parcial (seguimiento: 6 meses)	9 ECA (868)	RR: 1.02 (0.89 a 1.18)	8 más por 1000 (de 46 menos a 75 más)	
	Respuesta renal parcial [En hispanos]* (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (131)	OR: 2.50 (1.20 a 5.10)	225 más por 1000 (de 44 más a 376 más)	
	Recaída renal (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (140)	RR: 0.97 (0.39 a 2.44)	3 menos por 1000 (de 71 menos a 167 más)	
	Función renal estable (seguimiento: 6 meses)	6 ECA (641)	RR: 1.05 (0.94 a 1.17)	31 más por 1000 (de 37 menos a 105 más)	
	Infección de cualquier tipo (seguimiento: 6 – 12 meses)	11 ECA (583)	RR: 0.52 (0.38 a 0.71)	146 menos por 1000 (de 188 menos a 88 menos)	
	Falla ovárica (seguimiento: 6 – 12 meses)	9 ECA (439)	RR: 0.21 (0.11 a 0.39)	166 menos por 1000 (de 187 menos a 128 menos)	
	Leucopenia (seguimiento: 6 – 12 meses)	11 ECA (518)	RR: 0.44 (0.23 a 0.83)	57 menos por 1000 (de 78 menos a 17 menos)	
	Alopecia (seguimiento: 6 – 12 meses)	6 ECA (316)	RR: 0.12 (0.04 a 0.37)	140 menos por 1000 (de 153 menos a 100 menos)	
Eventos adversos gastrointestinales (seguimiento: 6 – 12 meses)	11 ECA (561)	RR: 0.48 (0.32 a 0.71)	110 menos por 1000 (de 144 menos a 61 menos)		
*Post-hoc en población hispana.					
Daños:					

¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grande ○ Moderado ○ Pequeño ● Trivial ○ Varía ○ Se desconoce 	Desenlaces (outcomes)	Nº, diseño estudio y participante	Efecto relativo (IC95%)	Diferencia (IC 95%)	<p>Si brindamos MMF más GC a 1000 personas en lugar de brindar CYC endovenosa más GC, posiblemente no modificaríamos el riesgo de infección por virus Herpes Zoster e irregularidad menstrual pero esto es incierto.</p> <p>La evidencia proveniente de ECA encontrada al momento no permitió determinar los efectos sobre la duplicación de creatinina sérica.</p> <p>Los daños se consideraron triviales (puesto que el tamaño del efecto sobre la infección por virus Herpes Zoster e irregularidad menstrual posiblemente sean similares con el uso de ambas terapias y poco frecuentes).</p>
	Duplicación de la creatinina sérica (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (40)	NE	NE	
	Infección por virus Herpes Zoster (seguimiento: 6 meses)	6 ECA (753)	RR: 1.39 (0.78 a 2.46)	21 más por 1000 (de 12 menos a 78 más)	
	Irregularidad menstrual (seguimiento: 6 meses)	2 ECA (87)	RR: 0.33 (0.07 a 1.59)	93 menos por 1000 (de 130 menos a 82 más)	
Certeza de la evidencia:					
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?					
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Muy baja ● Baja ○ Moderada ○ Alta ○ No se evaluaron estudios 	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia	Entre los outcomes críticos, la menor certeza fue baja.	
	Mortalidad (seguimiento: 6 meses)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO		
	Falla renal (estadio G5) (seguimiento: 8 meses)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO		
	Respuesta renal completa (seguimiento: 6 meses)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO		
	Respuesta renal parcial (seguimiento: 6 meses)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE		
	Respuesta renal parcial [En hispanos]* (seguimiento: 6 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE		
	Recaída renal (seguimiento: 6 meses)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE		
	Función renal estable (seguimiento: 6 meses)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE		
	Duplicación de la creatinina sérica (seguimiento: 6 meses)	NE	CRÍTICO		
	Infección de cualquier tipo (seguimiento: 6 – 12 meses)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE		
	Infección por virus Herpes Zoster (seguimiento: 6 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE		
	Falla ovárica (seguimiento: 6 – 12 meses)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO		
	Irregularidad menstrual (seguimiento: 6 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE		

	Leucopenia (seguimiento: 6 – 12 meses)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE	
	Alopecia (seguimiento: 6 – 12 meses)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE	
	Eventos adversos gastrointestinales (seguimiento: 6 – 12 meses)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE	
Desenlaces importantes para los pacientes:				
¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?				
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales	
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí			El GEG consideró que probablemente si se evaluaron los desenlaces críticos para los pacientes como mortalidad, falla renal (estadio G5), remisión renal completa, falla ovárica, e infección de cualquier tipo pero se desconocen los efectos específicamente para población hispana.	
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	
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> 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 CYC endovenosa 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	
<input type="radio"/> Costos elevados <input type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Intervención y comparador cuestan similar <input checked="" type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Gastos de la intervención frente al comparador: A. Micofenolato mofetilo Costo del tratamiento por persona: S/. 504 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Micofenolato mofetilo 500 mg tab (S/. 0.70 por unidad) <ul style="list-style-type: none"> • Dosis: MMF 2g diario x 6 meses B. Ciclofosfamida endovenosa Costo del tratamiento por persona: S/. 2376 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ciclofosfamida 1 g IV amp (S/. 23.00 por unidad) <ul style="list-style-type: none"> • Dosis: CYC endovenosa 0.5 a 1 g/m² (1.82 m² de superficie corporal para una persona de 70 kg) x 6 meses • Total tratamiento = S/. 276 ▪ Costo adicional: dispositivos médicos + hospitalización para su aplicación= S/. 2100 		El uso de MMF sería menos costoso que el uso de CYC endovenosa. Por ello, se consideró que podría generar ahorros 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	
<input type="radio"/> Reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente reduce la equidad <input checked="" type="radio"/> Probablemente no tenga impacto en la equidad			Considerando que ambos fármacos se brindan a poblaciones particulares y manteniendo un adecuado abastecimiento en las distintas redes asistenciales acorde a la carga de pacientes que los	

<input type="radio"/> Probablemente incrementa la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		requieren, brindar MMF en lugar de CYC endovenosa 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
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input checked="" type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p>Personal de salud: Probablemente la mayoría del personal de salud aceptaría brindar MMF el lugar de CYC endovenosa, sobre todo por los potenciales beneficios en población hispana. Sin embargo, dado que el manejo de la NL es individualizado, otro grupo de profesionales podría estar de acuerdo con iniciar brindando CYC endovenosa teniendo en cuenta las contraindicaciones, y otras manifestaciones lúpicas que hagan revalorar la decisión.</p> <p>Pacientes: La aceptabilidad por parte de los pacientes podría ser variable dado que podrían valorar los efectos sobre la fertilidad, alopecia y otros eventos adversos de diferente manera.</p>
Factibilidad:		
¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El seguro social cuenta con MMF y CYC endovenosa 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.

PICO 2.2: Adultos con NL clase V no refractarios, en fase de inducción.

Presentación:

Pregunta 2.2. En adultos con nefritis lúpica (NL) clase V no refractarios, ¿se debería brindar micofenolato mofetilo (MMF) en lugar de ciclofosfamida (CYC) endovenosa como terapia inicial de la fase de inducción?	
Población:	Pacientes adultos con nefritis lúpica clase V no refractarios, en fase de inducción.
Intervenciones a comparar:	Intervención: Micofenolato mofetilo (MMF) + Glucocorticoides (GC) Comparador: Ciclofosfamida IV (MMF) + Glucocorticoides (GC)
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Falla renal (estadio G5) • Respuesta renal completa o parcial • Respuesta renal completa • Respuesta renal parcial • Recaída renal • Función renal estable • Actividad de la enfermedad • Duplicación de la creatinina sérica • Infección de cualquier tipo • Infección por virus Herpes Zoster

	<ul style="list-style-type: none"> • Falla ovárica • Irregularidad menstrual • Leucopenia • Alopecia • Eventos adversos gastrointestinales
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés 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
<input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (outcomes)	Nº, diseño estudio y participante	Efecto relativo (IC95%)	Diferencia (IC 95%)	Si brindamos MMF más CS a 1000 personas en lugar de brindar CYC endovenosa más CS, posiblemente causaríamos 225 casos más de respuesta renal parcial en población hispana (IC95%: +44 a +376) pero esto es incierto. En contraste, posiblemente no modificaríamos la mortalidad ni la respuesta renal completa pero esto es incierto. Los beneficios se consideraron pequeños (puesto que el tamaño del efecto sobre la respuesta renal parcial en hispanos no sería despreciable y es incierto si modifique la mortalidad o respuesta renal completa).
	Mortalidad (seguimiento: 6 meses)	2 ECA (168)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ En pacientes de clase III a V, los efectos sobre mortalidad posiblemente sean similares entre aquellos que recibieron MMF y aquellos que recibieron CYC endovenosa pero esto es incierto (RR: 0.48, IC 95%: 0.15 a 1.60). ▪ En pacientes de clase V, III+V, y IV+V, los efectos sobre mortalidad posiblemente sean similares entre aquellos que recibieron MMF y aquellos que recibieron CYC endovenosa pero esto es incierto (RR: 1.76, IC 95%: 0.60 a 5.15). 		
	Respuesta renal completa (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (60)	RR: 1.14 (0.70 a 1.86)	68 más por 1000 (de 145 menos a 416 más)	
	Respuesta renal parcial [En hispanos]* (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (131)	OR: 2.50 (1.20 a 5.10)	225 más por 1000 (de 44 más a 376 más)	
Daños:					
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Pequeño <input checked="" type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (outcomes)	Nº, diseño estudio y participante	Efecto relativo (IC95%)	Diferencia (IC 95%)	Si brindamos MMF más GC a 1000 personas en lugar de brindar CYC endovenosa más GC, posiblemente no modificaríamos el riesgo de infección de cualquier tipo pero esto es incierto. Los daños se consideraron triviales (puesto que el tamaño del efecto sobre la infección de cualquier tipo posiblemente sea similar con el uso de ambas terapias).
	Infección de cualquier tipo (seguimiento: 6 meses)	2 ECA (168)	OR: 0.08 (0.30 a 2.00)	NE	
Certeza de la evidencia:					
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?					
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales	
<input checked="" type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia	Entre los outcomes críticos, la menor certeza fue muy baja.	

<input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> No se evaluaron estudios	Mortalidad <i>(seguimiento: 6 meses)</i>	 MUY BAJA	CRÍTICO	
	Respuesta renal completa <i>(seguimiento: 6 meses)</i>	 MUY BAJA	CRÍTICO	
	Respuesta renal parcial [En hispanos]* <i>(seguimiento: 6 meses)</i>	 MUY BAJA	IMPORTANTE	
	Infección de cualquier tipo <i>(seguimiento: 6 meses)</i>	 MUY BAJA	CRÍTICO	
Desenlaces importantes para los pacientes:				
¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?				
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales	
<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí			No se evaluaron los desenlaces de falla renal (estadio G5), respuesta renal completa, recaída renal, función renal estable, actividad de la enfermedad, duplicación de la creatinina sérica, infección por virus Herpes Zoster, falla ovárica, irregularidad menstrual, leucopenia, alopecia, ni eventos adversos gastrointestinales, sobre todo en población hispana. Por ello, probablemente no se evaluaron todos los desenlaces de daño 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	
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce			Considerando los beneficios, los daños, desenlaces importantes para los pacientes, y la certeza de la evidencia, el GEG consideró que el balance probablemente favorezca al uso de MMF más GC en lugar del uso de CYC endovenosa 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	
<input type="radio"/> Costos elevados <input type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Intervención y comparador cuestan similar <input checked="" type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Gastos de la intervención frente al comparador: A. Micofenolato mofetilo Costo del tratamiento por persona: S/. 504 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Micofenolato mofetilo 500 mg tab (S/. 0.70 por unidad) <ul style="list-style-type: none"> • Dosis: MMF 2g diario x 6 meses B. Ciclofosfamida endovenosa Costo del tratamiento por persona: S/. 2 376 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ciclofosfamida 1 g IV amp (S/. 23.00 por unidad) <ul style="list-style-type: none"> • Dosis: CYC endovenosa 0.5 a 1 g/m² (1.82 m² de superficie corporal para una persona de 70 kg) x 6 meses • Total tratamiento = S/. 276 ▪ Costo adicional: dispositivos médicos + hospitalización para su aplicación= S/. 2100 		El uso de MMF sería menos costoso que el uso de CYC endovenosa. Por ello, se consideró que podría generar ahorros 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
<input type="radio"/> Reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente reduce la equidad <input checked="" type="radio"/> Probablemente no tenga impacto en la equidad <input type="radio"/> Probablemente incrementa la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Considerando que ambos fármacos se brindan a poblaciones particulares y manteniendo un adecuado abastecimiento en las distintas redes asistenciales acorde a la carga de pacientes que los requieren, brindar MMF en lugar de CYC endovenosa 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
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input checked="" type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p>Personal de salud: Probablemente la mayoría del personal de salud aceptaría brindar MMF el lugar de CYC endovenosa, sobre todo por los potenciales beneficios en población hispana. Sin embargo, dado que el manejo de la NL es individualizado, otro grupo de profesionales podría estar de acuerdo con iniciar brindando CYC endovenosa teniendo en cuenta las contraindicaciones, y otras manifestaciones lúpicas que hagan revalorar la decisión.</p> <p>Pacientes: Considerando que los efectos sobre los daños podrían ser similares que en adultos con NL clase III a IV, la aceptabilidad por parte de los pacientes podría ser variable dado que podrían valorar los eventos adversos de diferente manera.</p>
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El seguro social cuenta con MMF y CYC endovenosa 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:

PICO 2.1: Adultos con NL clase III a IV no refractarios, en fase de inducción.

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce

	JUICIOS						
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	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	

PICO 2.2: Adultos con NL clase V no refractarios, en fase de inducción.

	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
<p>Dirección: En adultos con NL clase III a IV, los beneficios de brindar MMF más GC en lugar de CYC endovenosa más GC se consideraron moderados (puesto que el tamaño del efecto sobre la respuesta renal parcial en hispanos y falla ovárica se sería importante. Además, los efectos sobre la alopecia, infección de cualquier tipo, leucopenia, y eventos adversos gastrointestinales importantes no serían despreciables) y los daños se consideraron triviales (puesto que el tamaño del efecto sobre la infección por virus Herpes Zoster e irregularidad menstrual posiblemente sean similares con el uso de ambas terapias y poco frecuentes). Además, sería menos costosa. Por ello, se emitió una recomendación a favor de la intervención.</p> <p>Fuerza: En adultos con NL clase V, la certeza de la evidencia fue baja, se desconocen los efectos en otros desenlaces importantes, sobre todo en población hispana, y la aceptabilidad de las terapias por parte de los pacientes podría ser variable pues no todos valorarían los potenciales daños de la misma manera. Además, puede haber otras manifestaciones del lupus o contraindicaciones que orienten a iniciar la terapia con CYC endovenosa más GC. Por ello, esta recomendación fue condicional.</p>	<p>En adultos con NL clase III a IV no refractarios, sugerimos brindar -en combinación con glucocorticoides- MMF en lugar de CYC endovenosa, como terapia inicial de la fase de inducción.</p> <p>Recomendación condicional a favor de la intervención Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)</p>
<p>Dirección: En adultos con NL clase V, los beneficios de brindar MMF más GC en lugar de CYC endovenosa más GC se consideraron pequeños (puesto que el tamaño del efecto sobre la respuesta renal parcial en hispanos no sería despreciable y es incierto si modifique la mortalidad o respuesta renal completa) y los daños se consideraron triviales (puesto que el tamaño del efecto sobre la infección</p>	<p>En adultos con NL clase V no refractarios, sugerimos brindar -en combinación con glucocorticoides- MMF en lugar de CYC endovenosa, como terapia inicial de la fase de inducción.</p>

<p>de cualquier tipo posiblemente sea similar con el uso de ambas terapias). Además, sería menos costosa. Por ello, se emitió una recomendación a favor de la intervención.</p> <p>Fuerza: La certeza de la evidencia fue muy baja, se desconocen los efectos en un importante número de desenlaces importantes para los pacientes, y la aceptabilidad de las terapias por parte de los pacientes podría ser variable pues no todos valorarían los potenciales daños de la misma manera si consideramos que los efectos serían similares a los descritos en los adultos con NL clase III a IV. Además, puede haber otras manifestaciones del lupus o contraindicaciones que orienten a iniciar la terapia con CYC más GC. Por ello, esta recomendación fue condicional.</p>	<p>Recomendación condicional a favor de la intervención Certeza de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>
--	--

Buenas Prácticas Clínicas (BPC):

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

Justificación	BPC
<p>El GEG consideró indicar el rango de dosis y el tiempo de duración de la terapia cuando se inicie la fase de inducción brindando MMF más GC en base a lo utilizado en los ECA que sirvieron de cuerpo de evidencia y lo enunciado por otras GPC (9, 19).</p>	<p>Considerar la siguiente dosis de MMF: 2-3 g/día por vía oral durante seis meses.</p>
<p>Dado que el manejo de la NL es individualizado, en algunos casos especiales se podría considerar optar por iniciar brindando CYC endovenosa más GC. Estos escenarios fueron propuestos en base a lo mencionado en la literatura y otras GPC (1, 4, 9, 19).</p>	<p>En adultos con NL clase III a V se podría considerar optar por el uso de CYC endovenosa como terapia inicial en casos especiales: cuando no se contemple el embarazo y/o cuando las comorbilidades, presencia de otras manifestaciones lúpicas o contraindicaciones a otros fármacos para inducción hagan revalorar esta decisión.</p>

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

Introducción

Cuando se decida brindar CYC endovenosa como terapia inicial de la fase de inducción, se debe considerar la dosis a administrar. El manejo convencional consiste en administrar dosis alta de CYC endovenosa más GC, ya que evidenció ser eficaz para lograr la respuesta renal y prevenir las recaídas en comparación a solo brindar GC (1, 4). Sin embargo, este esquema de tratamiento presenta eventos adversos, aparentemente dependientes de la dosis, como el incremento del riesgo de infección, toxicidad asociada a desenlaces reproductivos y hematológicos, eventos adversos gastrointestinales, entre otros (1).

Ante ello, se ha propuesto mejorar el perfil de seguridad de la CYC endovenosa disminuyendo la dosis administrada. Debido a la incertidumbre sobre el balance de beneficios y daños de brindar CYC endovenosa a dosis baja en lugar de dosis altas se decidió plantear esta pregunta en los dos subgrupos de pacientes: clase III a IV y clase V, por las razones previamente mencionadas.

Pregunta PICO abordada en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó dos preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
3.1	Adultos con nefritis lúpica clase I a II no refractarios en quienes se decida brindar ciclofosfamida como terapia inicial de la fase de inducción	CYC endovenosa a dosis baja más GC/ CYC endovenosa a dosis alta más GC	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Falla renal (estadio G5) • Respuesta renal completa • Respuesta renal parcial • Recaída renal • Actividad de la enfermedad
3.2	Adultos con nefritis lúpica clase III a V no refractarios en quienes se decida brindar ciclofosfamida como terapia inicial de la fase de inducción	CYC endovenosa a dosis baja más GC/ CYC endovenosa a dosis alta más GC	<ul style="list-style-type: none"> • Infección de cualquier tipo • Falla ovárica • Irregularidad menstrual • Hematotoxicidad • Eventos adversos gastrointestinales

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**).

PICO 3.1: Adultos con NL clase III a IV en fase de inducción, en quienes se decida iniciar el tratamiento con CYC endovenosa.

Se encontraron tres RS publicadas como artículos científicos: Tian 2017 (39), Tunnicliffe 2018 (26), y Bae 2019 (40). A continuación, se resume 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
Bae 2019	14/16	Febrero 2018	1 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta renal completa • Infección de cualquier tipo
Tunncliffe 2018	15/16	Marzo 2018	5 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Falla renal (estadio G5) • Respuesta renal completa • Respuesta renal parcial • Recaída renal • Actividad de la enfermedad • Infección de cualquier tipo • Falla ovárica • Irregularidad menstrual • Eventos adversos gastrointestinales
Tian 2017	12/16	Enero 2017	6 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta renal completa o parcial • Respuesta renal completa • Respuesta renal parcial • Recaída renal • Actividad de la enfermedad • Infección de cualquier tipo • Irregularidad menstrual • Hematotoxicidad • Eventos adversos gastrointestinales

PICO 3.2: Adultos con NL clase V en fase de inducción, en quienes se decida iniciar el tratamiento con CYC endovenosa.

Se encontró una RS publicada como artículo científico: Tian 2017 (39). A continuación, se resume las características de la RS encontrada:

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
Tian 2017	12/16	Enero 2017	6 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta renal completa o parcial • Respuesta renal completa • Respuesta renal parcial • Recaídas • Infección de cualquier tipo • Irregularidad menstrual • Hematotoxicidad • Eventos adversos gastrointestinales

Evidencia por cada desenlace:

PICO 3.1: Adultos con NL clase III a IV en fase de inducción, en quienes se decida iniciar el tratamiento con CYC endovenosa.

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- **Mortalidad:**
 - Para este desenlace se contó con una RS: Tunncliffe 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tunncliffe 2018**, por tener una calidad metodológica aceptable y realizar la búsqueda recientemente.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 1 ECA (n=117), 2 ECA (n=121), 1 ECA (n=85), 1 ECA (n=90) para evaluar la mortalidad a los 6 meses, 12 meses, 5 años, y 10 años de seguimiento, respectivamente. Las características de los ECA fueron las siguientes:
 - La **población** fueron adultos y niños (mayores de 14 años) con nefritis lúpica de clase III a IV en fase de inducción de 19 centros de Europa.
 - La **intervención** fue CYC (0.5 g quincenal hasta completar 6 dosis), más glucocorticoides.
 - El **comparador** fue CYC (0.5 a 1 g/m²/mes por 6 meses), más glucocorticoides.
 - El **desenlace** fue definido como la muerte por cualquier causa y evaluado a los tiempos mencionados previamente.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que búsqueda fue reciente (marzo 2018).
- **Falla renal (estadio G5):**
 - Para este desenlace se contó con una RS: Tunncliffe 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tunncliffe 2018** por las razones anteriormente mencionadas.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 2 ECA (n=85) y 1 ECA (n=90) para evaluar la falla renal a los 5 y 10 años de seguimiento, respectivamente. Las características de los ECA fueron las siguientes:
 - La **población**, la **intervención** y el **comparador** fueron descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como el deterioro de la tasa de filtración glomerular con requerimiento de terapia de reemplazo renal y evaluado a los tiempos mencionados previamente.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que búsqueda fue reciente (marzo 2018).
- **Respuesta renal completa o parcial:**
 - Para este desenlace se contó con una RS: Tian 2017.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tian 2017** por tener una calidad metodológica aceptable y realizar la búsqueda recientemente.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 4 ECA (n=451), los cuales fueron meta-analizados. Las características de los ECA fueron las siguientes:
 - La **población** de los ECA fueron adultos y niños con nefritis lúpica de clase III a V en fase de inducción.
 - La **intervención** y el **comparador** fueron descritos previamente.

- El **desenlace** fue definido como el retorno a la creatinina sérica normal, excreción urinaria de proteínas < 0.5 g/24h, y sedimento urinario inactivo después de la terapia de inducción. El desenlace fue evaluado hasta 6 meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que búsqueda fue reciente (enero 2017).
 - Respuesta renal completa:
 - Para este desenlace se contó con tres RS: Tian 2017, Tunnicliffe 2018, y Bae 2019.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tian 2017** por incluir una mayor cantidad de estudios y tener una calidad metodológica aceptable.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 4 ECA (n=451), los cuales fueron meta-analizados. Las características de los ECA fueron las siguientes:
 - La **población** de los ECA fueron adultos y niños con nefritis lúpica de clase III a V en fase de inducción.
 - La **intervención** y el **comparador** fueron descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como el retorno a la creatinina sérica normal, excreción urinaria de proteínas < 0.5 g/24h, y sedimento urinario inactivo después de la terapia de inducción. El desenlace fue evaluado hasta 6 meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que búsqueda fue reciente (enero 2017).
 - Respuesta renal parcial:
 - Para este desenlace se contó con dos RS: Tian 2017, y Tunnicliffe 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tian 2017** por las razones anteriormente mencionadas.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 3 ECA (n=411), los cuales fueron meta-analizados. Las características de los ECA fueron las siguientes:
 - La **población** de los ECA fueron adultos y niños con nefritis lúpica de clase III a V en fase de inducción
 - La **intervención** y el **comparador** fueron descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como una caída a < 3.0 g/día de proteína si el valor inicial es ≥ 3.0 g/día o una reducción $\geq 50\%$ si < 3.0 g/día al inicio y la estabilización de la creatinina sérica $\pm 25\%$. El desenlace fue evaluado hasta 6 meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que búsqueda fue reciente (enero 2017).
 - Recaída renal:
 - Para este desenlace se contó con dos RS: Tian 2017, y Tunnicliffe 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tian 2017** por las razones anteriormente mencionadas.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 1 ECA (n=89) con las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos y niños con nefritis lúpica de clase III a V en fase de inducción
 - La **intervención** y el **comparador** fueron descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como la presencia de recaídas en términos de la manifestación de signos y síntomas de actividad de la enfermedad sobre la base del puntaje de *Systemic Lupus Erythematosus Disease*

Activity Measure (SLEDAI). El desenlace fue evaluado hasta 6 meses de seguimiento.

- El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que búsqueda fue reciente (enero 2017).
- Actividad de la enfermedad - SLEDAI:
 - Para este desenlace se contó con dos RS: Tian 2017, y Tunnicliffe 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tian 2017** por las razones anteriormente mencionadas.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 5 ECA (n=498), los cuales fueron meta-analizados. Las características de los ECA fueron las siguientes:
 - La **población** fueron adultos y niños con nefritis lúpica de clase III a V en fase de inducción
 - La **intervención** y el **comparador** fueron descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como la variación numérica del SLEDAI en el contexto de una recaída valorada clínicamente. El desenlace fue evaluado hasta 6 meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que búsqueda fue reciente (enero 2017).
- Infección de cualquier tipo:
 - Para este desenlace se contó con tres RS: Tian 2017, Tunnicliffe 2018, y Bae 2019.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tian 2017** por las razones anteriormente mencionadas.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 7 ECA (n=655), los cuales fueron meta-analizados. Las características de los ECA fueron las siguientes:
 - La **población** fueron adultos y niños con nefritis lúpica de clase III a V en fase de inducción
 - La **intervención** y el **comparador** fueron descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como la presencia de alguna infección clínicamente significativa que podría o no motivar una hospitalización y que requiere de tratamiento antimicrobiano. El desenlace fue evaluado hasta 6 meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que búsqueda fue reciente (enero 2017).
- Falla ovárica:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Tunnicliffe 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tunnicliffe 2018** por las razones anteriormente mencionadas.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 4 ECA (n=299), los cuales fueron meta-analizados. Las características de los ECA fueron las siguientes:
 - La **población** del ECA fueron adultos con nefritis lúpica de clase III a V en fase de inducción
 - La **intervención** y el **comparador** fueron descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como la ocurrencia de amenorrea. El desenlace fue evaluado hasta 6 meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que búsqueda fue reciente (marzo 2018).

- Irregularidad menstrual:
 - Para este desenlace se contó con dos RS: Tian 2017, y Tunnicliffe 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tian 2017** por las razones anteriormente mencionadas.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 6 ECA (n=615), los cuales fueron meta-analizados. Las características de los ECA fueron las siguientes:
 - La **población** del ECA fueron adultos y niños con nefritis lúpica de clase III a V en fase de inducción
 - La **intervención** y el **comparador** fueron descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como la presencia alguna alteración en el ritmo, frecuencia o volumen en el ciclo menstrual. El desenlace fue evaluado hasta 6 meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que búsqueda fue reciente (enero 2017).

- Hematotoxicidad:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Tian 2017
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tian 2017** por las razones anteriormente mencionadas.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 5 ECA (n=535), los cuales fueron meta-analizados. Las características de los ECA fueron las siguientes:
 - La **población** fueron adultos y niños con nefritis lúpica de clase III a V en fase de inducción
 - La **intervención** y el **comparador** fueron descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como la presencia de leucopenia, linfopenia o trombocitopenia, y evaluado hasta 6 meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que búsqueda fue reciente (enero 2017).

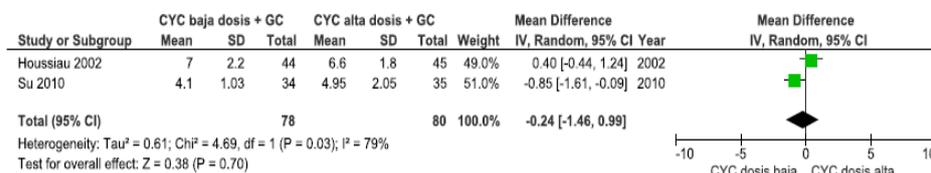
- Eventos adversos gastrointestinales:
 - Para este desenlace se contó con dos RS: Tian 2017, y Tunnicliffe 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tian 2017** por las razones anteriormente mencionadas.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 6 ECA (n=369). Las características de los ECA fueron las siguientes:
 - La **población** del ECA fueron adultos y niños con nefritis lúpica de clase III a V en fase de inducción
 - La **intervención** y el **comparador** fueron descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como la presencia náuseas o vómitos relacionados con la administración del tratamiento inmunosupresor, y evaluado hasta 6 meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que búsqueda fue reciente (enero 2017).

PICO 3.2: Adultos con NL clase V en fase de inducción, en quienes se decida iniciar el tratamiento con CYC endovenosa.

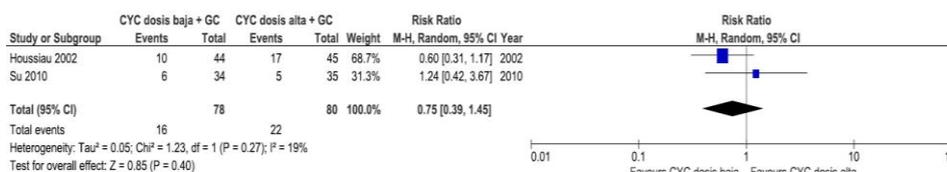
Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Mortalidad:
 - Ninguna RS encontrada evaluó este desenlace.
- Falla renal (estadio G5):
 - Ninguna RS encontrada evaluó este desenlace.
- Respuesta renal completa o parcial:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Tian 2017.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tian 2017** por tener una calidad metodológica aceptable y mostrar los efectos para ECA que incluyan adultos con NL clase V.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 1 ECA (n=89) con las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos con nefritis lúpica de clase III a V en fase de inducción
 - La **intervención** y el **comparador** fueron descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido sobre la base de la presencia de una remisión parcial o una remisión completa según los criterios antes mencionados. El desenlace fue evaluado hasta 6 meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que búsqueda fue reciente (enero 2017).
- Respuesta renal completa:
 - Ninguna RS encontrada evaluó este desenlace.
- Respuesta renal parcial:
 - Ninguna RS encontrada evaluó este desenlace.
- Recaída renal:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Tian 2017.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tian 2017** por las razones anteriormente mencionadas.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 1 ECA (n=89) con las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos con nefritis lúpica de clase III a V en fase de inducción
 - La **intervención** y el **comparador** fueron descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como la presencia de recaídas en términos de la manifestación de signos y síntomas de actividad de la enfermedad sobre la base del puntaje SLEDAI. El desenlace fue evaluado hasta 6 meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que búsqueda fue reciente (enero 2017).
- Actividad de la enfermedad - SLEDAI:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Tian 2017.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tian 2017** por las razones anteriormente mencionadas.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 2 ECA (n=158) que abordaron adultos con NL clase V. Los ECA tuvieron las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos con nefritis lúpica clase II a V (incluidas las variantes de la clase V).

- La **intervención** y el **comparador** fueron descritos previamente.
- El **desenlace** fue definido como la variación numérica del SLEDAI en el contexto de una recaída valorada clínicamente. Se valoró en un tiempo de seguimiento de 6 meses.
- Se realizó un nuevo MA con estos 2 ECA. El nuevo MA se presenta a continuación:

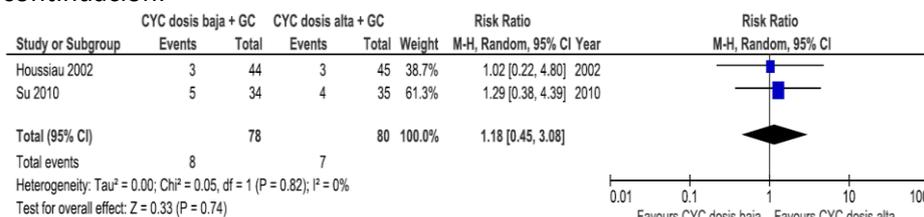


- El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (enero 2017).
- Infección de cualquier tipo:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Tian 2017.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tian 2017** por las razones anteriormente mencionadas.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 2 ECA (n=158) que abordaron adultos con NL clase V. Los ECA tuvieron las siguientes características:
 - La **población, intervención** y el **comparador** fueron descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como la presencia de alguna infección clínicamente significativa que podría o no motivar una hospitalización y que requiere de tratamiento antimicrobiano. Se valoró en un tiempo de seguimiento de 6 meses.
 - Se realizó un nuevo MA con estos 2 ECA. El nuevo MA se presenta a continuación:

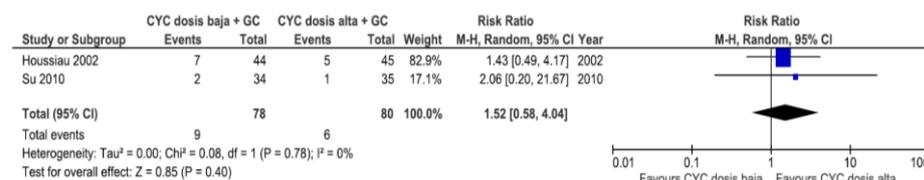


- El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (enero 2017).
- Falla ovárica:
 - Ninguna RS encontrada evaluó este desenlace.
- Irregularidad menstrual:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Tian 2017.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tian 2017** por las razones anteriormente mencionadas.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 2 ECA (n=158) que abordaron adultos con NL clase V. Los ECA tuvieron las siguientes características:
 - La **población, intervención** y el **comparador** fueron descritos previamente.

- El **desenlace** fue definido como la presencia alguna alteración en el ritmo, frecuencia o volumen en el ciclo menstrual en una media de 6 meses de seguimiento.
 - Se realizó un nuevo MA con estos 2 ECA. El nuevo MA se presenta a continuación:



- El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (enero 2017).
- Hematotoxicidad:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Tian 2017.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tian 2017** por las razones anteriormente mencionadas.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 2 ECA (n=158) que abordaron adultos con NL clase V. Los ECA tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, **intervención** y el **comparador** fueron descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como la presencia de leucopenia, linfopenia o trombocitopenia, durante los seis meses de administración. Se valoró en un tiempo de seguimiento de 6 meses.
 - Se realizó un nuevo MA con estos 2 ECA. El nuevo MA se presenta a continuación:



- El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (enero 2017).
- Eventos adversos gastrointestinales:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Tian 2017.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tian 2017** por las razones anteriormente mencionadas.
 - Para este desenlace, la RS de Tian 2017 incluyó 1 ECA (n=69) con las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos y niños con nefritis lúpica de clase III a V en fase de inducción.
 - La **intervención** y el **comparador** fueron descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como la presencia náuseas o vómitos relacionados con la administración del tratamiento inmunosupresor, durante los 6 meses de seguimiento.

- El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (enero 2017).

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

PICO 3.1: Adultos con NL clase III a IV en fase de inducción, en quienes se decida iniciar el tratamiento con CYC endovenosa.

<p>Población: Adultos con nefritis lúpica clase III a IV no refractarios, en fase de inducción. Intervención: Ciclofosfamida (CYC) endovenosa dosis baja + Glucocorticoides (GC) Comparador: Ciclofosfamida (CYC) endovenosa dosis alta + Glucocorticoides (GC) Autores: David Garcia Gomero Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad: RS de Tunnicliffe 2018 • Falla renal (estadio G5): RS de Tunnicliffe 2018 • Respuesta renal completa o parcial: RS de Tian 2017 • Respuesta renal completa: RS de Tian 2017 • Respuesta renal parcial: RS de Tian 2017 • Recaída renal: RS de Tian 2017 • Actividad de la enfermedad: RS de Tian 2017 • Infección de cualquier tipo: RS de Tian 2017 • Falla ovárica: RS de Tunnicliffe 2018 • Irregularidad menstrual: RS de Tian 2017 • Hematotoxicidad: RS de Tian 2017 • Eventos adversos gastrointestinales: RS de Tian 2017 							
Beneficios:							
Desenlaces (outcomes)	Nº, diseño estudio y participantes	Comparador: CYC dosis alta + GC	Intervención: CYC dosis baja + GC	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Mortalidad (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (117)	1/44 (2.3%)	3/73 (4.1%)	RR: 1.81 (0.19 a 16.85)	18 más por 1000 (de 18 menos a 360 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,c}	CRÍTICO
Mortalidad (seguimiento: 12 meses)	2 ECA (121)	2/63 (3.2%)	2/58 (3.4%)	RR: 0.97 (0.14 a 6.56)	1 menos por 1000 (de 27 menos a 177 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,c}	CRÍTICO
Mortalidad (seguimiento: 5 años)	1 ECA (85)	3/41 (7.3%)	0/44 (0%)	RR: 0.13 (0.01 a 2.51)	64 menos por 1000 (de 72 menos a 110 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,c}	CRÍTICO
Mortalidad (seguimiento: 10 años)	1 ECA (90)	5/44 (11.4%)	2/46 (4.3%)	RR: 0.38 (0.08 a 1.87)	70 menos por 1000 (de 105 menos a 99 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	CRÍTICO
Falla renal (estadio G5) (seguimiento: 5 años)	2 ECA (85)	1/41 (2.4%)	3/44 (6.8%)	RR: 2.80 (0.30 a 25.81)	44 más por 1000 (de 17 menos a 605 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	CRÍTICO
Falla renal (estadio G5) (seguimiento: 10 años)	1 ECA (90)	2/44 (4.5%)	4/46 (8.7%)	RR: 1.91 (0.37 a 9.92)	41 más por 1000 (de 29 menos a 405 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	CRÍTICO
Respuesta renal completa o parcial (seguimiento: 6 meses)	5 ECA (546)	243/291 (83.5%)	208/255 (81.6%)	RR: 0.99 (0.91 a 1.07)	8 menos por 1000 (de 75 menos a 58 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^c	IMPORTANTE

Respuesta renal completa (seguimiento: 6 meses)	3 ECA (411)	105/220 (47.7%)	96/191 (50.3%)	RR: 1.08 (0.89 a 1.32)	38 más por 1000 (de 53 menos a 153 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,c}	CRÍTICO
Respuesta renal parcial (seguimiento: 6 meses)	4 ECA (451)	95/242 (39.3%)	70/209 (33.5%)	RR: 0.85 (0.67 a 1.08)	59 menos por 1000 (de 130 menos a 31 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^c	IMPORTANTE
Recaída renal	1 ECA (89)	13/45 (28.9%)	12/44 (27.3%)	RR: 0.94 (0.49 a 1.84)	17 menos por 1000 (de 147 menos a 243 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE
Actividad de la enfermedad - SLEDAI	5 ECA (498)	Rango medias: 5.1 – 10.1 puntos	Rango medias: 9 – 11.8 puntos	-	DM: - 0.06 puntos (de -0.93 a +0.82)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,c}	CRÍTICO

Daños:

Desenlaces (outcomes)	Nº, diseño estudio y participantes	Comparador: CYC dosis alta + GC	Intervención: CYC dosis baja + GC	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Infección de cualquier tipo (seguimiento: 6 meses)	7 ECA (655)	98/348 (28.2%)	64/307 (20.8%)	RR: 0.74 (0.56 a 0.98)	73 menos por 1000 (de 124 menos a 6 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^c	IMPORTANTE
Falla ovárica (seguimiento: 6 meses)	4 ECA (299)	10/135 (7.4%)	28/164 (17.1%)	RR: 1.73 (0.70 a 4.31)	54 más por 1000 (de 22 menos a 245 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,c}	CRÍTICO
Irregularidad menstrual (seguimiento: 6 meses)	6 ECA (615)	73/326 (22.4%)	29/289 (10.0%)	RR: 0.46 (0.31 a 0.68)	121 menos por 1000 (de 155 menos a 72 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^c	IMPORTANTE
Hematotoxicidad (seguimiento: 6 meses)	5 ECA (535)	31/286 (10.8%)	20/249 (8.0%)	RR: 0.68 (0.41 a 1.15)	35 menos por 1000 (de 64 menos a 16 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,c}	IMPORTANTE
Eventos adversos gastrointestinales (seguimiento: 6 meses)	4 ECA (369)	47/190 (24.7%)	20/179 (11.2%)	RR: 0.46 (0.12 a 1.72)	134 menos por 1000 (de 218 menos a 178 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^c	IMPORTANTE

ECA: Ensayo clínico aleatorizado; IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Measure.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- Se bajó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión: tamaño de muestra muy pequeño o el intervalo de confianza incluyó uno de los puntos de corte de imprecisión.
- Se bajó dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión: tamaño de muestra muy pequeño e intervalo de confianza muy amplio (incluye puntos de corte de imprecisión de 0.75 y 1.25) o que no supera el valor de relevancia clínica (-4.0 puntos).
- Se bajó un nivel de certeza de evidencia por evidencia indirecta: incorpora pacientes con NL clase V.
- Se bajó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia: I² de 83%.

PICO 3.2: Adultos con NL clase V en fase de inducción, en quienes se decida iniciar el tratamiento con CYC endovenosa.

<p>Población: Adultos con nefritis lúpica clase V no refractarios, en fase de inducción. Intervención: Ciclofosfamida (CYC) endovenosa dosis baja + Glucocorticoides (GC) Comparador: Ciclofosfamida (CYC) endovenosa dosis alta + Glucocorticoides (GC) Autores: David García Gomero Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Respuesta renal completa o parcial: ECA de Houssiau 2002, incluido en la RS de Tian 2017 • Recaída renal: ECA de Houssiau 2002, incluido en la RS de Tian 2017 • Actividad de la enfermedad: ECA de Houssiau 2002 y Su 2010, incluidos en la RS de Tian 2017 • Infección de cualquier tipo: ECA de Houssiau 2002 y Su 2010, incluidos en la RS de Tian 2017 • Irregularidad menstrual: ECA de Houssiau 2002 y Su 2010, incluidos en la RS de Tian 2017 • Hematotoxicidad: ECA de Houssiau 2002 y Su 2010, incluidos en la RS de Tian 2017 • Eventos adversos gastrointestinales: ECA de Su 2010, incluido en la RS de Tian 2017 							
Beneficios:							
Desenlaces (outcomes)	Nº, diseño estudio y participantes	Comparador: CYC dosis alta + GC	Intervención: CYC dosis baja + GC	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Respuesta renal completa o parcial (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (89)	36/45 (80.0%)	37/44 (84.1%)	RR: 1.05 (0.87 a 1.28)	40 más por 1000 (de 104 menos a 224 más)	⊕⊕○○○ BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE
Recaída renal (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (89)	13/45 (28.9%)	12/44 (27.3%)	RR: 0.94 (0.49 a 1.84)	17 menos por 1000 (de 147 menos a 243 más)	⊕○○○○ MUY BAJA ^{a,c}	IMPORTANTE
Actividad de la enfermedad - SLEDAI	2 ECA (158)	Rango medias: 5 – 6.6 puntos	Rango medias: 4.1 – 7 puntos	-	DM: - 0.24 puntos (de -1.46 a +0.99)	⊕⊕○○○ BAJA ^{b,c}	CRÍTICO
Daños:							
Desenlaces (outcomes)	Nº, diseño estudio y participantes	Comparador: CYC dosis alta + GC	Intervención: CYC dosis baja + GC	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Infección de cualquier tipo (seguimiento: 6 meses)	2 ECA (158)	22/80 (27.5%)	16/78 (20.5%)	RR: 0.75 (0.39 a 1.45)	69 menos por 1000 (de 168 menos a 124 más)	⊕○○○○ MUY BAJA ^{b,c}	IMPORTANTE
Irregularidad menstrual (seguimiento: 6 meses)	2 ECA (158)	7/80 (8.8%)	8/78 (10.3%)	RR: 1.18 (0.45 a 3.08)	16 más por 1000 (de 48 menos a 182 más)	⊕○○○○ MUY BAJA ^{b,c}	IMPORTANTE
Hematotoxicidad (seguimiento: 6 meses)	2 ECA (158)	6/80 (7.5%)	9/78 (11.5%)	RR: 1.52 (0.58 a 4.04)	39 más por 1000 (de 32 menos a 228 más)	⊕○○○○ MUY BAJA ^{b,c}	IMPORTANTE
Eventos adversos gastrointestinales (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (69)	10/35 (28.6%)	12/34 (35.3%)	RR: 1.24 (0.62 a 2.47)	69 más por 1000 (de 109 menos a 420 más)	⊕○○○○ MUY BAJA ^{b,c}	IMPORTANTE

ECA: Ensayo clínico aleatorizado; **IC:** Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgo; **SLEDAI:** Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Measure.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- a. Se bajó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión: tamaño de muestra muy pequeño y/o intervalo de confianza incluyó uno de los puntos de corte de imprecisión.
- b. Se bajó un nivel de certeza de evidencia por evidencia indirecta: incorpora pacientes con NL clase III-IV
- c. Se bajó dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión: tamaño de muestra muy pequeño e intervalo de confianza muy amplio (incluye puntos de corte de imprecisión de 0.75 y 1.25) o que no supera el valor de relevancia clínica (-4.0 puntos).

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

PICO 3.1: Adultos con NL clase III a IV en fase de inducción, en quienes se decida iniciar el tratamiento con CYC endovenosa.

Presentación:

Pregunta 3.1. En adultos con nefritis lúpica (NL) clase III a IV no refractarios, en quienes se decida iniciar la fase de inducción con ciclofosfamida (CYC) endovenosa, ¿se debería brindar CYC a dosis bajas en lugar de dosis altas?	
Población:	Pacientes adultos con nefritis lúpica clase III a IV no refractarios en quienes se brinde CYC como terapia inicial de la fase de inducción.
Intervenciones a comparar:	Intervención: Ciclofosfamida (CYC) endovenosa a dosis baja + Glucocorticoides (GC) Comparador: Ciclofosfamida (CYC) endovenosa a dosis baja + Glucocorticoides (GC)
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Falla renal (estadio G5) • Respuesta renal completa • Respuesta renal parcial • Recaída renal • Función renal estable • Actividad de la enfermedad • Infección de cualquier tipo • Infección por virus Herpes Zoster • Falla ovárica • Irregularidad menstrual • Hematotoxicidad • Eventos adversos gastrointestinales
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés 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
<input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (outcomes)	Nº, diseño estudio y participante	Efecto relativo (IC95%)	Diferencia (IC 95%)	Si brindamos CYC endovenosa a dosis baja más GC a 1000 personas en lugar de brindar CYC endovenosa a dosis alta más GC, probablemente evitaríamos 73 casos menos de infección de cualquier tipo (IC95%: -6 a -124) y 121 casos menos de irregularidad menstrual (IC95%: -72 a -155). En contraste probablemente no modificaríamos la respuesta renal completa, respuesta renal parcial, y posiblemente no modificaríamos la mortalidad a 6 ni 12 meses, actividad de la enfermedad. Además, posiblemente no modificaríamos la mortalidad a 5-10
	Mortalidad (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (117)	RR: 1.81 (0.19 a 16.85)	18 más por 1000 (de 18 menos a 360 más)	
	Mortalidad (seguimiento: 12 meses)	2 ECA (121)	RR: 0.97 (0.14 a 6.56)	1 menos por 1000 (de 27 menos a 177 más)	
	Mortalidad (seguimiento: 5 años)	1 ECA (85)	RR: 0.13 (0.01 a 2.51)	64 menos por 1000 (de 72 menos a 110 más)	

	Mortalidad (seguimiento: 10 años)	1 ECA (90)	RR: 0.38 (0.08 a 1.87)	70 menos por 1000 (de 105 menos a 99 más)	<p>años, falla renal a 5-10 años, ni la recaída renal pero esto es incierto.</p> <p>El GEG consideró que los beneficios serían pequeños (puesto que el tamaño de los efectos para evitar infecciones de cualquier tipo así como irregularidad menstrual, pueden ser importantes para un grupo de pacientes).</p>
	Falla renal (estadio G5) (seguimiento: 5 años)	2 ECA (85)	RR: 2.80 (0.30 a 25.81)	44 más por 1000 (de 17 menos a 605 más)	
	Falla renal (estadio G5) (seguimiento: 10 años)	1 ECA (90)	RR: 1.91 (0.37 a 9.92)	41 más por 1000 (de 29 menos a 405 más)	
	Respuesta renal completa o parcial (seguimiento: 6 meses)	5 ECA (546)	RR: 0.99 (0.91 a 1.07)	8 menos por 1000 (de 75 menos a 58 más)	
	Respuesta renal completa (seguimiento: 6 meses)	3 ECA (411)	RR: 1.08 (0.89 a 1.32)	38 más por 1000 (de 53 menos a 153 más)	
	Respuesta renal parcial (seguimiento: 6 meses)	4 ECA (451)	RR: 0.85 (0.67 a 1.08)	59 menos por 1000 (de 130 menos a 31 más)	
	Recaída renal	1 ECA (89)	RR: 0.94 (0.49 a 1.84)	17 menos por 1000 (de 147 menos a 243 más)	
	Actividad de la enfermedad - SLEDAI	5 ECA (498)	-	DM: - 0.06 puntos (de -0.93 a +0.82)	
	Infección de cualquier tipo (seguimiento: 6 meses)	7 ECA (655)	RR: 0.74 (0.56 a 0.98)	73 menos por 1000 (de 124 menos a 6 menos)	
	Irregularidad menstrual (seguimiento: 6 meses)	6 ECA (615)	RR: 0.46 (0.31 a 0.68)	121 menos por 1000 (de 155 menos a 72 menos)	
Daños:					
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Pequeño <input checked="" type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (outcomes)	N°, diseño estudio y participante	Efecto relativo (IC95%)	Diferencia (IC 95%)	<p>Si brindamos CYC endovenosa a dosis baja más GC a 1000 personas en lugar de brindar CYC endovenosa a dosis alta más GC, probablemente no modificaríamos el riesgo de eventos adversos gastrointestinales y posiblemente no modificaríamos el riesgo de hematotoxicidad. Además, posiblemente no modificaríamos el riesgo de falla ovárica pero esto es incierto.</p> <p>El GEG consideró que los daños serían triviales (puesto que el tamaño del efecto sobre los eventos adversos gastrointestinales, hematotoxicidad y falla ovárica sean similares con el uso de ambas dosis y poco frecuentes).</p>
	Falla ovárica (seguimiento: 6 meses)	4 ECA (299)	RR: 1.73 (0.70 a 4.31)	54 más por 1000 (de 22 menos a 245 más)	
	Hematotoxicidad (seguimiento: 6 meses)	5 ECA (535)	RR: 0.68 (0.41 a 1.15)	35 menos por 1000 (de 64 menos a 16 más)	
	Eventos adversos gastrointestina les (seguimiento: 6 meses)	4 ECA (369)	RR: 0.46 (0.12 a 1.72)	134 menos por 1000 (de 218 menos a 178 más)	

Certeza de la evidencia: ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?				
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales	
<input type="radio"/> Muy baja <input checked="" type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> No se evaluaron estudios	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia	
	Mortalidad (seguimiento: 6 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	Se decidió que la certeza general de evidencia sea la del desenlace crítico respuesta renal completa, puesto que dicho desenlace guio la decisión (certeza de evidencia baja).
	Mortalidad (seguimiento: 12 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
	Mortalidad (seguimiento: 5 años)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
	Mortalidad (seguimiento: 10 años)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
	Falla renal (estadio G5)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
	Falla renal (estadio G5) (seguimiento: 5 años)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
	Falla renal (estadio G5) (seguimiento: 10 años)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
	Respuesta renal completa o parcial (seguimiento: 6 meses)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE	
	Respuesta renal completa (seguimiento: 6 meses)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO	
	Respuesta renal parcial (seguimiento: 6 meses)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE	
	Recaída renal	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
	Actividad de la enfermedad - SLEDAI	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO	
	Infección de cualquier tipo (seguimiento: 6 meses)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE	
	Falla ovárica (seguimiento: 6 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
Irregularidad menstrual (seguimiento: 6 meses)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE		
Hematotoxicidad (seguimiento: 6 meses)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE		
Eventos gastrointestinales adversos (seguimiento: 6 meses)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE		
Desenlaces importantes para los pacientes: ¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?				
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales	
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí			El GEG consideró que se evaluaron desenlaces críticos como mortalidad, falla renal, respuesta renal completa, parcial, desarrollo de enfermedad renal crónica	

		terminal, recaídas, infecciones e irregularidad menstrual.
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
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> 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 a al uso de CYC endovenosa a dosis baja más GC en lugar del uso de CYC endovenosa a dosis alta 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
<input type="radio"/> Costos elevados <input type="radio"/> Costos moderados <input checked="" type="radio"/> Intervención y comparador cuestan similar <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Gastos de la intervención frente al comparador: A. Ciclofosfamida endovenosa a dosis media Costo del tratamiento por persona: S/. 2238 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ciclofosfamida 1 g IV amp (S/. 23.00 por unidad) <ul style="list-style-type: none"> • Dosis: CYC endovenosa 0.5 g cada 15 días hasta completar 6 dosis (3 meses) • Total tratamiento = S/. 138 ▪ Costo adicional: dispositivos médicos + hospitalización para su aplicación= S/. 2100 B. Ciclofosfamida endovenosa a dosis alta Costo del tratamiento por persona: S/. 2376 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ciclofosfamida 1 g IV amp (S/. 23.00 por unidad) <ul style="list-style-type: none"> • Dosis: CYC endovenosa 1 g/m²/mes (1.82 m² de superficie corporal para una persona de 70 kg) x 6 meses • Total tratamiento = S/. 276 ▪ Costo adicional: dispositivos médicos + hospitalización para su aplicación= S/. 2100 	El uso de CYC endovenosa a dosis baja más GC tendría similares costos al uso de CYC endovenosa a dosis alta.
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
<input type="radio"/> Reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente reduce la equidad <input checked="" type="radio"/> Probablemente no tenga impacto en la equidad <input type="radio"/> Probablemente incrementa la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Considerando que los servicios que utilizan CYC endovenosa mantengan la disponibilidad de dichos fármacos acorde a la carga de pacientes que la necesitan y que la cantidad de ampollas a necesitar sería similar, brindar CYC endovenosa a dosis baja probablemente no tenga impacto en la equidad.
Aceptabilidad:		
Luego de conocer la evidencia sobre los benéficos y daños, ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input checked="" type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Personal de salud: Probablemente la mayoría del personal de salud aceptaría brindar CYC endovenosa a dosis baja más GC en lugar de CYC endovenosa a dosis alta más GC. Sin embargo, dado que el manejo de NL es

		<p>individualizado, otro grupo de profesionales podría estar de acuerdo con iniciar brindando CYC endovenosa a dosis alta teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad y presencia de otras manifestaciones lúpicas que hagan revalorar la decisión.</p> <p>Pacientes: La aceptabilidad por parte de los pacientes podría ser variable teniendo en cuenta que pueden valorar los efectos sobre la fertilidad de diferente manera y que la adherencia a la duración de las terapias puede ser diferente.</p>
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p>El seguro social cuenta con CYC endovenosa 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.</p>

PICO 3.2: Adultos con NL clase V en fase de inducción, en quienes se decida iniciar el tratamiento con CYC endovenosa.

Presentación:

Pregunta 3.2. En adultos con nefritis lúpica (NL) clase V no refractarios, en quienes se decida iniciar la fase de inducción con ciclofosfamida (CYC) endovenosa, ¿se debería brindar CYC a dosis bajas en lugar de dosis altas?	
Población:	Pacientes adultos con nefritis lúpica clase V no refractarios, en quienes se brinde CYC como terapia inicial de la fase de inducción.
Intervenciones a comparar:	Intervención: Ciclofosfamida (CYC) endovenosa a dosis baja + Glucocorticoides (GC) Comparador: Ciclofosfamida (CYC) endovenosa a dosis baja + Glucocorticoides (GC)
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Falla renal (estadio G5) • Respuesta renal completa • Respuesta renal parcial • Recaída renal • Función renal estable • Actividad de la enfermedad • Infección de cualquier tipo • Infección por virus Herpes Zoster • Falla ovárica • Irregularidad menstrual • Hematotoxicidad • Eventos adversos gastrointestinales
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés 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
<ul style="list-style-type: none"> ● Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce 	Desenlaces (outcomes)	Nº, diseño estudio y participante	Efecto relativo (IC95%)	Diferencia (IC 95%)	<p>Si brindamos CYC endovenosa a dosis baja más GC a 1000 personas en lugar de CYC endovenosa a dosis alta más GC, probablemente no modificaríamos la respuesta renal completa o parcial, y posiblemente no modificaríamos la actividad de la enfermedad. En adición, posiblemente no modificaríamos la recaída renal pero esto es incierto.</p> <p>El GEG consideró que los beneficios serían triviales e inciertos (puesto que el tamaño de los efectos en la respuesta renal completa o parcial, recaída renal, y actividad de la enfermedad podrían ser similares entre las dosis. Además, al momento se desconocen los efectos sobre otros desenlaces críticos).</p>
	Respuesta renal completa o parcial (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (89)	RR: 1.05 (0.87 a 1.28)	40 más por 1000 (de 104 menos a 224 más)	
	Recaída renal (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (89)	RR: 0.94 (0.49 a 1.84)	17 menos por 1000 (de 147 menos a 243 más)	
	Actividad de la enfermedad - SLEDAI	2 ECA (158)	-	DM: - 0.24 puntos (de -1.46 a +0.99)	
Daños:					
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grande ○ Moderado ○ Pequeño ● Trivial ○ Varía ○ Se desconoce 	Desenlaces (outcomes)	Nº, diseño estudio y participante	Efecto relativo (IC95%)	Diferencia (IC 95%)	<p>Si brindamos CYC endovenosa a dosis baja más GC a 1000 personas en lugar de CYC endovenosa a dosis alta más GC, posiblemente no modificaríamos el riesgo de infección de cualquier tipo, irregularidad menstrual, hematotoxicidad, ni de eventos adversos gastrointestinales pero esto es incierto.</p> <p>El GEG consideró que los daños serían triviales e inciertos (puesto que el tamaño de los efectos en la infección de cualquier tipo, irregularidad menstrual, hematotoxicidad, y eventos adversos gastrointestinales podrían ser similares entre las dosis. Además, al momento se desconocen los efectos sobre otros desenlaces críticos).</p>
	Infección de cualquier tipo (seguimiento: 6 meses)	2 ECA (158)	RR: 0.75 (0.39 a 1.45)	69 menos por 1000 (de 168 menos a 124 más)	
	Irregularidad menstrual (seguimiento: 6 meses)	2 ECA (158)	RR: 1.18 (0.45 a 3.08)	16 más por 1000 (de 48 menos a 182 más)	
	Hematotoxicidad (seguimiento: 6 meses)	2 ECA (158)	RR: 1.52 (0.58 a 4.04)	39 más por 1000 (de 32 menos a 228 más)	
Eventos adversos gastrointestinales (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (69)	RR: 1.24 (0.62 a 2.47)	69 más por 1000 (de 109 menos a 420 más)		
Certeza de la evidencia:					
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?					
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Muy baja ● Baja ○ Moderada ○ Alta ○ No se evaluaron estudios 	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia	Entre los outcomes críticos, la menor certeza fue baja.	
	Respuesta renal completa o parcial (seguimiento: 6 meses)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE		
	Recaída renal (seguimiento: 6 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE		

	Actividad de la enfermedad - SLEDAI	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO	
	Infección de cualquier tipo (<i>seguimiento: 6 meses</i>)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
	Irregularidad menstrual (<i>seguimiento: 6 meses</i>)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
	Hematotoxicidad (<i>seguimiento: 6 meses</i>)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
	Eventos adversos gastrointestinales (<i>seguimiento: 6 meses</i>)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
Desenlaces importantes para los pacientes:				
¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?				
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales		
<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí		Se evaluaron los desenlaces de respuesta renal completa o parcial, recaída renal, actividad de la enfermedad, infección de cualquier tipo, irregularidad menstrual, hematotoxicidad y eventos adversos gastrointestinales. Sin embargo, no se evaluaron los desenlaces críticos de mortalidad, falla renal, respuesta renal completa (individualmente), y falla ovárica, los cuales se consideraron parte fundamental de la decisión.		
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		
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input checked="" type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> 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 no favorezca al uso de CYC endovenosa a dosis baja más GC o al uso de CYC endovenosa a dosis alta 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		
<input type="radio"/> Costos elevados <input type="radio"/> Costos moderados <input checked="" type="radio"/> Intervención y comparador cuestan similar <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Gastos de la intervención frente al comparador: A. Ciclofosfamida endovenosa a dosis media Costo del tratamiento por persona: \$/. 2238 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ciclofosfamida 1 g IV amp (\$/. 23.00 por unidad) <ul style="list-style-type: none"> • Dosis: CYC endovenosa 0.5 g cada 15 días hasta completar 6 dosis (3 meses) • Total tratamiento = \$/. 138 ▪ Costo adicional: dispositivos médicos + hospitalización para su aplicación= \$/. 2100 B. Ciclofosfamida endovenosa a dosis alta Costo del tratamiento por persona: \$/. 2376 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ciclofosfamida 1 g IV amp (\$/. 23.00 por unidad) 	El uso de CYC endovenosa a dosis baja más GC tendría similares costos al uso de CYC endovenosa a dosis alta.		

	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis: CYC endovenosa 1 g/m²/mes (1.82 m² de superficie corporal para una persona de 70 kg) x 6 meses • Total tratamiento = S/. 276 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Costo adicional: dispositivos médicos + hospitalización para su aplicación= S/. 2100 	
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
<input type="radio"/> Reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente reduce la equidad <input checked="" type="radio"/> Probablemente no tenga impacto en la equidad <input type="radio"/> Probablemente incrementa la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Considerando que los servicios que utilizan CYC endovenosa mantengan la disponibilidad de dichos fármacos acorde a la carga de pacientes que la necesitan y que la cantidad de ampollas a necesitar sería similar, brindar CYC endovenosa a dosis baja 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
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input checked="" type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p>Personal de salud: La aceptabilidad del uso de CYC endovenosa a dosis baja en lugar de CYC endovenosa a dosis alta en adultos con NL clase V podría ser variable entre el personal de salud. Dado que el manejo de la NL es individualizado y la evidencia al momento no es concluyente, se podría optar por brindar alguna de las dosis teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad.</p> <p>Pacientes: La aceptabilidad por parte de los pacientes podría ser variable según qué tan adherentes sean a la duración de los esquemas de CYC endovenosa. Además, podrían valorar los potenciales efectos sobre la fertilidad de diferente manera.</p>
Factibilidad:		
¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El seguro social cuenta con CYC endovenosa 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:

PICO 3.1: Adultos con NL clase III a IV en fase de inducción, en quienes se decida iniciar el tratamiento con CYC endovenosa.

	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	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	

PICO 3.2: Adultos con NL clase V en fase de inducción, en quienes se decida iniciar el tratamiento con CYC endovenosa.

	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		

	JUICIOS						
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	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
<p>Dirección: En adultos con NL clase III a IV, los beneficios de brindar CYC endovenosa a dosis baja más GC en lugar de CYC endovenosa a dosis alta más GC se consideraron pequeños (puesto que el tamaño de los efectos para evitar infecciones de cualquier tipo así como irregularidad menstrual, podrían ser importantes para un grupo de pacientes) y los daños se consideraron triviales (puesto que el tamaño del efecto sobre los eventos adversos gastrointestinales, hematotoxicidad y falla ovárica posiblemente sean similares con el uso de ambas dosis y poco frecuentes). Por ello, se emitió una recomendación a favor de la intervención.</p> <p>Fuerza: La certeza de la evidencia fue baja, y la aceptabilidad de las terapias por parte de los pacientes puede ser variable ya que no tendrían la misma adherencia a la duración de los esquemas terapéuticos ni valorarían los efectos sobre la fertilidad de la misma manera. Además, puede haber otras manifestaciones lúpicas o grados de gravedad de la enfermedad hagan revalorar esta decisión por parte del personal de salud y orienten a brindar CYC endovenosa a dosis alta más GC. Por ello, esta recomendación fue condicional.</p>	<p>En adultos con NL clase III a IV no refractarios, en quienes se decida iniciar la fase de inducción con CYC endovenosa en combinación con glucocorticoides, sugerimos brindar dosis bajas en lugar de dosis altas.</p> <p>Recomendación condicional a favor de la intervención Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)</p>

<p>Dirección: En adultos con NL clase V, los beneficios de brindar CYC endovenosa a dosis baja más GC en lugar de CYC endovenosa a dosis alta más GC se consideraron triviales (puesto que el tamaño de los efectos en la respuesta renal completa o parcial, recaída renal, y actividad de la enfermedad podrían ser similares entre las dosis) y los daños se consideraron triviales (puesto que el tamaño de los efectos en la infección de cualquier tipo, irregularidad menstrual, hematotoxicidad, y eventos adversos gastrointestinales podrían ser similares entre las dosis). Además, tanto los beneficios como los daños se consideraron inciertos. Por ello, esta recomendación fue a favor de ambos esquemas terapéuticos.</p> <p>Fuerza: La certeza de la evidencia fue muy baja, se desconocen los efectos en otros desenlaces críticos para la decisión, y la aceptabilidad de las terapias por parte de los pacientes puede ser variable ya que no tendrían la misma adherencia a la duración de los esquemas terapéuticos ni valorarían los potenciales efectos sobre la fertilidad de la misma manera. Además, puede haber otras manifestaciones lúpicas o grados de gravedad de la enfermedad que orienten al personal de salud a decidir brindar CYC endovenosa a dosis alta o baja. Por ello, esta recomendación fue condicional.</p>	<p>En adultos con NL clase V no refractarios, en quienes se decida iniciar la fase de inducción con CYC endovenosa en combinación con glucocorticoides, sugerimos brindar CYC endovenosa a dosis bajas o dosis altas.</p> <p>Recomendación condicional a favor de ambas opciones Certeza de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>
--	--

Buenas Prácticas Clínicas (BPC):

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

Justificación	BPC
<p>El GEG consideró indicar el rango de dosis y el tiempo de duración de las terapias en base a lo utilizado en los ECA que sirvieron de cuerpo de evidencia y lo enunciado por otras GPC (9, 19).</p>	<p>Considerar las siguientes dosis de CYC endovenosa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis bajas: 0.5 g cada 15 días por vía endovenosa hasta completar seis dosis. • Dosis altas: 0.5-1 g/m²/mes por vía endovenosa durante seis meses.
<p>Dado que el manejo de la NL es individualizado, en algunos casos especiales se podría considerar optar por iniciar brindando CYC endovenosa a dosis alta más GC. Estos escenarios fueron propuestos en base a lo mencionado en la literatura y otras GPC (1, 9, 19, 41).</p>	<p>En adultos con NL clase III a V se podría considerar el uso de CYC endovenosa a dosis altas en casos especiales: en los que la gravedad de la enfermedad y/o presencia de otras manifestaciones lúpicas hagan revalorar esta decisión.</p>
<p>Dado que la CYC endovenosa tiene potencial efecto nefrotóxico se consideró mencionar que la dosis</p>	<p>Cuando se brinde CYC endovenosa, ajustar la dosis en curso en caso se presente deterioro de la función renal y/o daño hepático severo.</p>

debe ser ajustada ante la presencia deterioro de la función renal y/o daño hepático severo (42, 43).	
--	--

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

Introducción

Además de micofenolato mofetilo (MMF) y ciclofosfamida (CYC) endovenosa, actualmente se ha propuesto el uso de tacrolimus (TAC) en combinación con glucocorticoides (GC) para iniciar la fase de inducción en adultos con NL por sus propiedades inmunosupresoras (1, 9). El TAC es un inhibidor de calcineurina ampliamente utilizado para trasplante renal ya que, como mecanismo de acción propuesto, impediría la activación de linfocitos-T, reduciría los niveles de citoquinas inflamatorias, y estabilizaría la estructura de los podocitos en las nefronas (44-46).

Debido a la incertidumbre sobre los beneficios y daños de TAC más GC en comparación al manejo convencional para NL, se decidió plantear esta pregunta en los dos subgrupos de pacientes: clase III a IV y clase V, por las razones previamente mencionadas.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
4.1	Adultos con nefritis lúpica clase III a IV no refractarios, en fase de inducción	TAC más GC / CYC endovenosa o MMF más GC	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Falla renal (estadio G5) • Respuesta renal completa o parcial • Respuesta renal completa • Respuesta renal parcial • Recaída renal • Función renal estable • Actividad de la enfermedad • Duplicación de la creatinina/deterioro de la función renal/nefrotoxicidad • Infección de cualquier tipo • Infección por virus Herpes Zoster • Falla ovárica • Irregularidad menstrual • Leucopenia • Alopecia • Eventos adversos gastrointestinales • Otros eventos adversos
4.2	Adultos con nefritis lúpica clase V no refractarios, en fase de inducción	TAC más GC / CYC endovenosa o MMF más GC	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Falla renal (estadio G5) • Respuesta renal completa o parcial • Respuesta renal completa • Respuesta renal parcial • Recaída renal • Función renal estable • Actividad de la enfermedad • Duplicación de la creatinina/deterioro de la función renal/nefrotoxicidad • Infección de cualquier tipo • Infección por virus Herpes Zoster • Falla ovárica • Irregularidad menstrual • Leucopenia • Alopecia • Eventos adversos gastrointestinales • Otros eventos adversos

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**).

PICO 4.1: Adultos con NL clase III a IV no refractarios, en fase de inducción.

Se encontraron diez RS publicadas como artículos científicos: Deng 2012 (47), Tian 2014 (48), Lee 2015 (49), Hannah 2016 (41), Singh 2016(b) (50), Singh 2016(a) (51), Tunncliffe 2018 (26), Thong 2019 (36), Zhou 2019 (52), Kostopoulou 2020 (53). 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
Kostopoulou 2020*	7/14	Diciembre 2018	4 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta renal completa o parcial
Zhou 2019	4/16	Julio 2018	9 ECA 1 ECNA	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta renal completa o parcial • Respuesta renal completa • Actividad de la enfermedad • Infección de cualquier tipo • Infección por virus Herpes Zoster • Irregularidad menstrual • Leucopenia • Alopecia
Thong 2019	5/16	Diciembre 2016	4 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Infección de cualquier tipo
Tunncliffe 2018	15/16	Marzo 2018	6 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Falla renal (estadio G5) • Respuesta renal completa • Respuesta renal parcial • Recaída renal • Función renal estable • Duplicación de la creatinina/nefrotoxicidad • Actividad de la enfermedad • Infección de cualquier tipo • Infección por virus Herpes Zoster • Falla ovárica • Irregularidad menstrual • Leucopenia • Alopecia • Eventos adversos gastrointestinales
Singh 2016 (a)	9/16	Mayo 2016	4 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Infección de cualquier tipo
Singh 2016 (b)	9/16	Septiembre 2013	4 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta renal completa o parcial
Hannah 2016	4/16	Junio 2015	8 ECA** 2 EO**	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Respuesta renal completa o parcial • Respuesta renal completa • Infección de cualquier tipo • Leucopenia • Eventos adversos gastrointestinales
Lee 2015	6/16	Febrero 2015	3 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta renal completa o parcial • Infección de cualquier tipo
Tian 2014	10/16	Julio 2012	4 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta renal completa

Deng 2012	8/16	Noviembre 2011	5 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta renal completa • Respuesta renal parcial • Actividad de la enfermedad • Infección de cualquier tipo • Irregularidad menstrual • Leucopenia • Alopecia • Eventos adversos gastrointestinales
--------------	------	-------------------	-------	--

*RS no realiza MA.

**Incluyó estudios presentados en conferencias.

PICO 4.2: Adultos con NL clase V no refractarios, en fase de inducción.

No se encontraron RS publicadas como artículos científicos que aborden esta clase o que proporcionen subanálisis de la comparación de interés para este grupo de pacientes. Por ello, se decidió realizar una búsqueda de ECA. En esta búsqueda, se encontraron dos ECA: Yap 2012 (54), y Mok 2016 (55). Las características de los ECA se presentan a continuación:

ECA	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Mok 2016	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Falla renal (estadio G5) • Respuesta renal completa • Respuesta renal parcial • Recaída renal • Actividad de la enfermedad • Nefrotoxicidad • Infección de cualquier tipo • Infección por virus Herpes Zoster • Leucopenia • Alopecia • Eventos adversos gastrointestinales • Otros eventos adversos (tremor, cefalea, tinnitus, calambre)
Yap 2012	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta renal completa o parcial • Respuesta renal completa • Respuesta renal parcial • Nefrotoxicidad asociada a TAC • Infección por virus de Herpes Zoster • Leucopenia

Evidencia por cada desenlace:

PICO 4.1: Adultos con NL clase III a IV no refractarios, en fase de inducción.

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- **Mortalidad:**
 - Para este desenlace se contó con dos RS: Hannah 2016 y Tunnicliffe 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tunnicliffe 2018**, debido a que fue la de mayor calidad metodológica según AMSTAR-2 y fue una de las que realizó su búsqueda más recientemente.

- Para este desenlace, la RS realizó un MA de 3 ECA (n=153) que compararon inhibidores de la calcineurina (incluido TAC) **versus** CYC endovenosa, y 3 ECA (n=273) que compararon TAC **versus** MMF. Con las siguientes características:
 - La **población** fueron pacientes adultos con nefritis lúpica clase III a V no refractarios en fase de inducción de China, Tailandia y República Checa.
 - La **intervención** fue TAC (0.05 a 0.1 mg/kg/día) vía oral dividida en dos dosis por 6 meses, titulada para lograr concentraciones sanguíneas mínimas de 6-10 ng/mL en el primer y segundo mes y de 4-8 ng/mL a partir de entonces. Además, se brindó glucocorticoides.
 - Los **comparadores** fueron CYC (0.5 a 0.75 g/m² de superficie corporal, vía intravenosa cada 4 semanas para un total de 6 pulsos [disminución del 25% de la dosis en pacientes mayores de 60 años o la creatinina es superior a 3.4 mg/dL]) y MMF (1.5 a 2 gr/día vía oral, aumentados hasta 3 gr/día si la respuesta clínica no fue óptima en dos dosis divididas durante 6 meses). Además, se brindó glucocorticoides.
 - El **desenlace** fue definido como el fallecimiento del participante por cualquier causa en un periodo de seguimiento de 6 a 9 meses para TAC vs CYC endovenosa y de 6 a 12 meses para TAC vs MMF.
- El GEG no consideró necesario actualizar la RS de Tunncliffe 2018 debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2018).
- Falla renal (estadio G5):
 - Para este desenlace se contó con una RS: Tunncliffe 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tunncliffe 2018** por las razones mencionadas anteriormente.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 1 ECA (n=150), el cual comparó TAC **versus** MMF. Con las siguientes características:
 - La **población** fueron pacientes adultos con nefritis lúpica clase III a V no refractarios en fase de inducción de China.
 - La **intervención** fue TAC (0.1 mg/kg/día vía oral en dos dosis divididas, reducida a 0.06 mg/kg/día si la respuesta clínica es satisfactoria al mes en dos dosis divididas durante 6 meses). Además, se brindó glucocorticoides.
 - El **comparador** fue MMF (2 gr/día vía oral, aumentados hasta 3 gr/día si la respuesta clínica no fue óptima en dos dosis divididas durante 6 meses). Además, se brindó glucocorticoides.
 - El **desenlace** fue definido como la insuficiencia renal crónica que requiere terapia de reemplazo renal, en un periodo de seguimiento de 6 meses.
 - El GEG no consideró necesario actualizar la RS de Tunncliffe 2018 debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2018).
- Respuesta renal completa o parcial:
 - Para este desenlace se contó con cinco RS: Lee 2015, Hannah 2016, Singh 2016 (b), Zhou 2019 y Kostopoulou 2020.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Singh 2016(b)**, debido a que fue la de mayor calidad metodológica según AMSTAR-2.
 - Para este desenlace, la RS de Singh 2016 (b) incluyó 1 ECA (n=40) que comparó TAC **versus** CYC endovenosa, y realizó un MA de 3 ECA (n=165) que compararon TAC **versus** MMF. Los ECA tuvieron las siguientes características:

- La **población** fueron pacientes adultos con nefritis lúpica clase III a V no refractarios en fase de inducción de China.
 - La **intervención** fue TAC (0.08 a 0.15 mg/kg/día vía oral dividida en dos dosis y se tituló para mantener los niveles mínimos de 12 horas en 6-8 ng/mL). Además, se brindó glucocorticoides.
 - Los **comparadores** fueron CYC (0.5 a 0.75 g/m² de superficie corporal vía intravenosa administrada mensualmente por 6 meses) y MMF (1.5 a 2 gr/día vía oral aumentados hasta 3 g/día si la respuesta clínica no es óptima en dos dosis divididas durante 6 meses). Además, se brindó glucocorticoides.
 - El desenlace fue definido como el regreso a la normalidad de la creatinina sérica, la excreción urinaria de proteínas <0.5 g/24 h y el sedimento urinario inactivo tras el tratamiento de inducción; o cuando se logró una disminución a <3.0 g/d de proteína si la línea de base ≥3.0 g/d o ≥50% de reducción si <3.0 g/d en la línea de base y estabilización de creatinina sérica ±25%. El desenlace fue evaluado a hasta los 6 meses para TAC vs CYC endovenosa, y de 6-24 meses para TAC vs MMF.
- Se tuvo en cuenta que la RS de Zhou 2019 incluía 4 ECA adicionales en idioma chino. Sin embargo, no se pudo obtener los suficientes datos para incluirlos en un MA. Además, debido a que los resultados de ambas RS son concordantes, el GEG no consideró necesario actualizar la búsqueda ni realizar el MA.
- Respuesta renal completa:
 - Para este desenlace se contó con seis RS: Deng 2012, Tian 2014, Hannah 2016, Tunnicliffe 2018, Zhou 2019 y Kostopoulou 2020.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tunnicliffe 2018** por las razones mencionadas anteriormente.
 - Para este desenlace, la RS realizó un MA de 4 ECA (n=178) que comparaban inhibidores de la calcineurina (incluido TAC) **versus** CYC endovenosa, y un MA de 3 ECA (n=273) que comparaban TAC **versus** MMF. Las características de los ECA fueron las siguientes:
 - La **población, intervención y comparadores** fueron los descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como el regreso a la normalidad de la creatinina sérica, la excreción urinaria de proteínas <0.5 g/24 h y el sedimento urinario inactivo tras el tratamiento de inducción. El desenlace fue evaluado hasta 6-9 meses para la comparación de TAC vs CYC endovenosa y hasta 6-12 meses para la comparación de TAC vs MMF.
 - El GEG no consideró necesario actualizar la RS de Tunnicliffe 2018 debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2018).
- Respuesta renal parcial:
 - Para este desenlace se contó con dos RS: Deng 2012 y Tunnicliffe 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tunnicliffe 2018** por las razones antes mencionadas.
 - Para este desenlace, la RS realizó un MA de 4 ECA (n=178) que comparaban inhibidores de la calcineurina (incluido TAC) **versus** CYC endovenosa, y un MA de 3 ECA (n=273) que comparaban TAC **versus** MMF. Las características de los ECA fueron las siguientes:

- La **población, intervención y comparadores** fueron los descritos previamente.
 - El desenlace fue definido como una disminución a <3.0 g/d de proteína si la línea de base ≥ 3.0 g/d o $\geq 50\%$ de reducción si <3.0 g/d en la línea de base y estabilización de creatinina sérica $\pm 25\%$. El desenlace fue evaluado hasta 6-9 meses para la comparación de TAC vs CYC endovenosa y hasta 6-12 meses para la comparación de TAC vs MMF.
 - El GEG no consideró necesario actualizar la RS de Tunnicliffe 2018 debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2018).
- Recaída renal:
 - Para este desenlace se contó con la RS de Tunnicliffe 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tunnicliffe 2018** por las razones antes mencionadas.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 1 ECA (n=150) que comparaba TAC **versus** MMF con las siguientes características:
 - La **población, intervención y comparador** fueron los descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido en la RS. El desenlace se evaluó en un periodo de seguimiento de hasta 60 meses.
 - El GEG no consideró necesario actualizar la RS de Tunnicliffe 2018 debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2018).
- Función renal estable:
 - Para este desenlace se contó con la RS de Tunnicliffe 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tunnicliffe 2018** por las razones antes mencionadas.
 - Para este desenlace, la RS realizó un MA de 4 ECA (n=178) que comparaba inhibidores de la calcineurina (incluido TAC) **versus** CYC endovenosa, e incluyó 1 ECA (n=40) que comparaba TAC **versus** MMF. Los ECA tuvieron las siguientes características:
 - La **población, intervención y comparadores** fueron los descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como el deterioro menor al 20% de la creatinina sérica, en un periodo de seguimiento de 6-9 meses para TAC vs CYC endovenosa y de 6 meses para TAC vs MMF.
 - El GEG no consideró necesario actualizar la RS de Tunnicliffe 2018 debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2018).
- Actividad de la enfermedad - SLEDAI
 - Para este desenlace se contó con tres RS: Deng 2012, Tunnicliffe 2018 y Zhou 2019.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tunnicliffe 2018** por las razones antes mencionadas.
 - Para este desenlace, la RS realizó un MA de 2 ECA (n=233) que comparaba TAC **versus** MMF con las siguientes características:
 - La **población, intervención y comparador** fueron los descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como el puntaje obtenido a partir del SLEDAI, en un periodo de seguimiento de 6-12 meses.

- El GEG no consideró necesario actualizar la RS de Tunncliffe 2018 debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2018).
- Duplicación de la creatinina sérica / nefrotoxicidad
 - Para este desenlace se contó con una RS: Tunncliffe 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tunncliffe 2018** por las razones antes mencionadas.
 - Para este desenlace, la RS realizó un MA de 1 ECA (n=150) que comparaba TAC **versus** MMF, y 1 ECA (n=40) que comparaba TAC **versus** CYC endovenosa. Los ECA tuvieron las siguientes características:
 - La **población, intervención y comparadores** fueron los descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como la duplicación de la creatinina sérica para la comparación de TAC vs CYC endovenosa, y como el deterioro de la función renal para la comparación de TAC vs MMF. El desenlace fue evaluado hasta 6 meses de seguimiento.
 - El GEG no consideró necesario actualizar la RS de Tunncliffe 2018 debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2018).
- Infección de cualquier tipo:
 - Para este desenlace se contó con siete RS: Deng 2012, Lee 2015, Hannah 2016, Singh 2016 (a), Tunncliffe 2018, Thong 2019, Zhou 2019.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tunncliffe 2018** por las razones antes mencionadas.
 - Para infección de cualquier tipo, la RS de Tunncliffe 2018 realizó un MA de 3 ECA para TAC **versus** CYC endovenosa (n=138) y 2 ECA para TAC **versus** MMF (n=190). Con las siguientes características:
 - La **población, intervención y comparador** fueron los descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como cualquier causa de infección excepto la producida por virus herpes zoster, en un periodo de seguimiento de 6 meses para TAC vs CYC endovenosa y TAC vs MMF.
 - El GEG no consideró necesario actualizar la RS de Tunncliffe 2018 debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2018).
- Infección por virus Herpes Zoster:
 - Para este desenlace se contó con dos RS: Tunncliffe 2018 y Zhou 2019.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tunncliffe 2018** por las razones antes mencionadas.
 - Para este desenlace, la RS realizó un MA de 2 ECA (n=113) que comparaba inhibidores de la calcineurina (incluido TAC) **versus** CYC endovenosa, y 1 ECA (n=150) que comparaba TAC **versus** MMF. Los ECA tuvieron las siguientes características:
 - La **población, intervención y comparador** fueron los descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como la enfermedad producida por el virus antes mencionado, en un periodo de seguimiento de 6-9 meses para TAC vs CYC endovenosa y de 6 meses para TAC vs MMF.
 - El GEG no consideró necesario actualizar la RS de Tunncliffe 2018 debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2018).
- Falla ovárica:

- Para este desenlace se contó con la RS de Tunnicliffe 2018.
- Se decidió tomar como referencia la RS de **Tunnicliffe 2018** por las razones antes mencionadas.
- Para este desenlace, la RS realizó un MA de 2 ECA (n=113) que comparaba para inhibidores de la calcineurina (incluido TAC) **versus** CYC endovenosa con las siguientes características:
 - La **población, intervención y comparador** fueron los descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como la incidencia de amenorrea sostenida, en un periodo de seguimiento de 6-9 meses.
- El GEG no consideró necesario actualizar la RS de Tunnicliffe 2018 debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2018).
- Irregularidad menstrual:
 - Para este desenlace se contó con dos RS: Tunnicliffe 2018 y Zhou 2019.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tunnicliffe 2018** por las razones antes mencionadas.
 - Para este desenlace, la RS de Tunnicliffe 2018 realizó un MA de 2 ECA (n=54) que comparaba para inhibidores de la calcineurina (incluido TAC) **versus** CYC endovenosa, y 1 ECA (n=40) que comparaba TAC **versus** MMF. Los ECA tuvieron las siguientes características:
 - La **población, intervención y comparador** fueron los descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como la alteración del ciclo menstrual y fue evaluado en un periodo de seguimiento de 6 meses para el TAC vs CYC endovenosa y TAC vs MMF.
 - El GEG no consideró necesario actualizar la RS de Tunnicliffe 2018 debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2018).
- Leucopenia:
 - Para este desenlace se contó con tres RS: Hannah 2016, Tunnicliffe 2018 y Zhou 2019.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tunnicliffe 2018** por las razones antes mencionadas.
 - Para este desenlace, la RS realizó un MA de 3 ECA (n=153) que comparaba inhibidores de la calcineurina (incluido TAC) **versus** CYC endovenosa, y 1 ECA (n=40) que comparaba TAC **versus** MMF. Los ECA tuvieron las siguientes características:
 - La **población, intervención y comparadores** fueron los descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como menos de 4×10^9 leucocitos/L, en un periodo de seguimiento de 6-9 meses para TAC vs CYC endovenosa y de 6 meses para TAC vs MMF.
 - El GEG no consideró necesario actualizar la RS de Tunnicliffe 2018 debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2018).
- Alopecia:
 - Para este desenlace se contó con dos RS: Tunnicliffe 2018 y Zhou 2019.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tunnicliffe 2018** por las razones antes mencionadas.

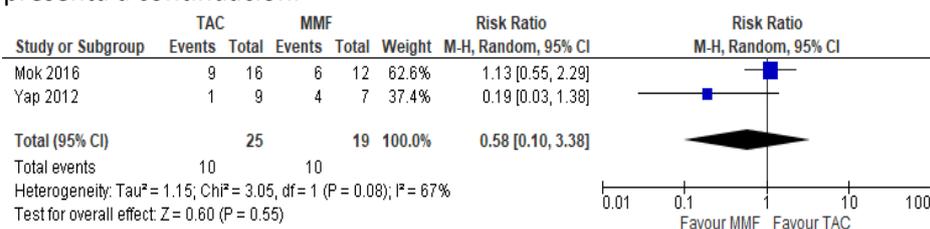
- Para este desenlace, la RS de Tunnicliffe 2018 realizó un MA de 2 ECA CYC endovenosa (n=113) que comparaba inhibidores de la calcineurina (incluido TAC) **versus**, y 1 ECA (n=150) que comparaba TAC **versus** MMF. Los ECA tuvieron las siguientes características:
 - La **población, intervención y comparadores** fueron los descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como la pérdida anormal del cabello, en un periodo de seguimiento de 6-9 meses para TAC vs CYC endovenosa y de 6 meses para TAC vs MMF.
- El GEG no consideró necesario actualizar la RS de Tunnicliffe 2018 debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2018).
- Eventos adversos gastrointestinales:
 - Para este desenlace se contó con dos RS: Hannah 2016 y Tunnicliffe 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tunnicliffe 2018** por las razones antes mencionadas.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 1 ECA (n=73) que comparaba TAC **versus** CYC endovenosa. Con las siguientes características:
 - La **población, intervención y comparador** fueron los descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como la incidencia de náuseas, diarrea y/o vómitos, en un periodo de seguimiento a 6 meses.
 - El GEG no consideró necesario actualizar la RS de Tunnicliffe 2018 debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2018).

PICO 4.2: Adultos con NL clase V no refractarios, en fase de inducción

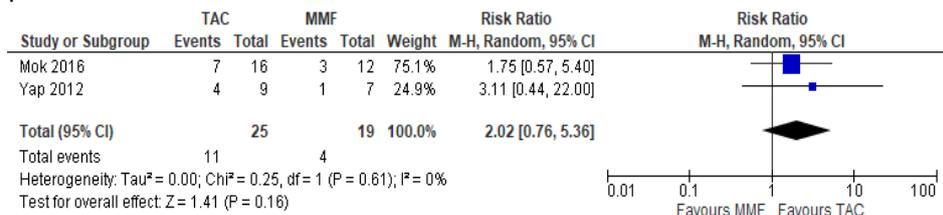
Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Mortalidad:
 - Para este desenlace se contó un ECA: **Mok 2016** (n=150) que comparó TAC **versus** MMF, y tuvo las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos con edad media de 35.5 años (\pm 12.8) en su mayoría mujeres (92%) con nefritis lúpica clase III + V, IV + V y V puro no refractarios en fase de inducción de China.
 - La **intervención** fue TAC (0.1 mg/kg/día vía oral dividida en dos dosis, reducida a 0.06 mg/kg/día si la respuesta clínica fue satisfactoria al mes, dividida en dos dosis durante 6 meses). Además, se brindó prednisona (0.6 mg/kg/día vía oral durante 6 semanas y luego se redujo a 5 mg/día cada semana hasta <10 mg/día).
 - El **comparador** fue MMF (2 g/día vía oral, aumentados hasta 3 g/día si la respuesta clínica no es óptima, dividida en dos dosis durante 6 meses). Además, se brindó prednisona (a dosis mencionadas).
 - El **desenlace** fue definido como el fallecimiento del participante por cualquier causa en un periodo de seguimiento de 6 meses.
- Falla renal (estadio G5):
 - Para este desenlace se contó un ECA: **Mok 2016** (n=150) que comparó TAC **versus** MMF, y tuvo las siguientes características:
 - La **población, intervención y comparador** fueron los descritos previamente.

- El **desenlace** fue definido como la insuficiencia renal crónica que requiere terapia de reemplazo renal, en un periodo de seguimiento de 6 meses.
 - Respuesta renal completa o parcial:
 - Para este desenlace se contó un ECA: **Yap 2012** (n=16) que comparó TAC **versus** MMF, y tuvo las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos de 36 a 40 años en su mayoría mujeres (62.5%) con nefritis lúpica clase V puro no refractarios en fase de inducción de China.
 - La **intervención** fue TAC (0.1 a 0.15 mg/kg/día vía oral dividida en dos dosis, seguidas de una titulación para alcanzar el objetivo de un nivel sanguíneo mínimo en 12 horas de 6 a 8 mg/L durante los primeros 6 meses, de 5.0 a 5.9 mg/L durante los siguientes 6 meses y de 3.0 a 4.9 mg/L durante el segundo año). Además, se brindó prednisolona (dosis de 0.8 mg/kg al día [máximo 50 mg/día], y luego se redujo en 5 mg/día cada quince días hasta alcanzar una dosis de 10 mg/día después de unos 4 meses. La dosis se redujo de nuevo a 7.5 mg/día después de 4 semanas y se mantuvo en esta dosis hasta el final de los 12 meses. La dosis en el segundo año fue de 7.5 mg/día en los pacientes con un peso corporal de 50 kg o superior y de 5 mg/día en los demás sujetos).
 - El **comparador** fue MMF (0.75-1g dos veces al día vía oral durante los primeros 6 meses, luego 0.75g dos veces al día hasta el final de los 12 meses y 0.5 g dos veces al día durante el segundo año). Además, se brindó prednisolona (dosis mencionada).
 - El **desenlace** fue definido cuando se evidenció proteinuria inferior a 0.3 g/día con sedimento urinario quiescente, albúmina sérica normal y nivel de creatinina no superior al 15% por encima del valor inicial o cuando se evidenció reducción de la proteinuria basal en un 50% o más, proteinuria en rango no nefrótico, albúmina sérica de 30 g/L y nivel de creatinina no superior al 15% por encima del valor basal. El desenlace fue evaluado hasta 6 meses de seguimiento.
 - Respuesta renal completa:
 - Para este desenlace se contó con dos ECA: **Yap 2012** (n=16) y **Mok 2016** (n=28), los cuales tuvieron las siguientes características:
 - La **población, intervención y comparador** fueron los descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como la proteinuria inferior a 0.3 g/día con sedimento urinario quiescente, albúmina sérica normal y nivel de creatinina no superior al 15% por encima del valor inicial, en un periodo de seguimiento de 6-24 meses.
 - Se decidió realizar un MA de *ново* con estos 2 ECA. El resultado del MA se presenta a continuación:

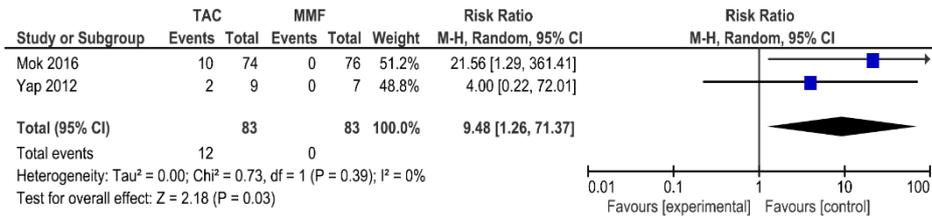


- Respuesta renal parcial:
 - Para este desenlace se contó con dos ECA: **Yap 2012** (n=16) y **Mok 2016** (n=28), los cuales tuvieron las siguientes características:
 - La **población, intervención y comparador** fueron los descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como la reducción de la proteinuria basal en un 50% o más, proteinuria en rango no nefrótico, albúmina sérica de 30 g/L y nivel de creatinina no superior al 15% por encima del valor basal, en un periodo de seguimiento de 6 a 24 meses.
 - Se decidió realizar un MA de *novo* con estos 2 ECA. El resultado del MA se presenta a continuación:

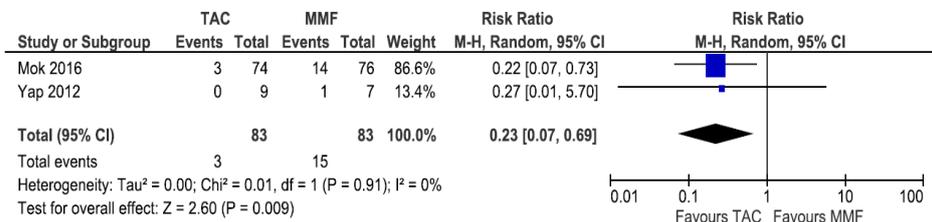


- Recaída renal:
 - Para este desenlace se contó un ECA: **Mok 2016** (n=150) que comparó TAC **versus** MMF, y tuvo las siguientes características:
 - La **población, intervención y comparador** fueron los descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido en el ECA. El desenlace se evaluó en un periodo de seguimiento de 60 meses.
- Función renal estable:
 - No se encontraron ECA que evalúen este desenlace.
- Actividad de la enfermedad - SLEDAI:
 - Para este desenlace se contó un ECA: **Mok 2016** (n=150) que comparó TAC **versus** MMF, y tuvo las siguientes características:
 - La **población, intervención y comparador** fueron los descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como el puntaje obtenido a partir del SLE Disease Activity Index (SLE-DAI), en un periodo de seguimiento de 6 meses.
- Nefrotoxicidad asociada a TAC:
 - Para este desenlace se contó con dos ECA: **Yap 2012** (n=16) y **Mok 2016** (n=150), los cuales tuvieron las siguientes características:
 - La **población, intervención y comparador** fueron los descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como el aumento reversible de la creatinina sérica asociado a un nivel excesivo de TAC en sangre en el ECA de Yap 2012, y como un aumento reversible de la creatinina sérica (\pm 30% el valor basal) en el ECA de Mok 2014 (no mencionan si estuvo asociado a un nivel excesivo de TAC). El desenlace fue evaluado en un periodo de seguimiento de 6-24 meses.

- Se decidió realizar un MA de *novo* con estos 2 ECA. El resultado del MA se presenta a continuación:



- Infección de cualquier tipo:
 - Para este desenlace se contó un ECA: **Mok 2016** (n=150) que comparó TAC **versus** MMF, y tuvo las siguientes características:
 - La **población, intervención y comparador** fueron los descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como la infección de cualquier etiología que requirió hospitalización en un periodo de seguimiento de 6 meses.
- Infección por virus Herpes Zoster:
 - Para este desenlace se contó con dos ECA: **Yap 2012** (n=16) y **Mok 2016** (n=150), los cuales tuvieron las siguientes características:
 - La **población, intervención y comparador** fueron los descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como la enfermedad producida por el virus antes mencionado, en un periodo de seguimiento de 6 a 24 meses.
 - Se decidió realizar un MA de *novo* con estos 2 ECA. El resultado del MA se presenta a continuación:



- Falla ovárica:
 - No se encontraron ECA que evalúen este desenlace.
- Irregularidad menstrual:
 - No se encontraron ECA que evalúen este desenlace.
- Leucopenia:
 - Para este desenlace se contó un ECA: **Yap 2012** (n=16) que comparó TAC **versus** MMF, y tuvo las siguientes características:
 - La **población, intervención y comparador** fueron los descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido en el ECA. El periodo de seguimiento fue de 24 meses.
- Alopecia:
 - Para este desenlace se contó un ECA: **Mok 2016** (n=150) que comparó TAC **versus** MMF, y tuvo las siguientes características:
 - La **población, intervención y comparador** fueron los descritos previamente.

- El **desenlace** fue definido como la pérdida anormal del cabello en un periodo de seguimiento de 6 meses.
- Eventos adversos gastrointestinales:
 - Para este desenlace se contó un ECA: **Mok 2016** (n=150) que comparó TAC versus MMF, y tuvo las siguientes características:
 - La **población, intervención y comparador** fueron los descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido gastrointestinal fue definido como la incidencia de náuseas y/o diarrea, en un periodo de seguimiento a 6 meses.
- Otros eventos adversos:
 - Para este desenlace se contó un ECA: **Mok 2016** (n=150) que comparó TAC versus MMF, y tuvo las siguientes características:
 - La **población, intervención y comparador** fueron los descritos previamente.
 - Los **desenlaces** fueron definidos como la incidencia de temblor, cefalea, tinnitus, y calambre, en un periodo de seguimiento a 6 meses.

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

PICO 4.1: Adultos con NL clase III a IV no refractarios, en fase de inducción.

Comparación Tacrolimus (TAC) vs Micofenolato mofetilo (MMF)

<p>Población: Adultos con nefritis lúpica clase III a IV no refractarios, en fase de inducción. Intervención: Tacrolimus (TAC) + Glucocorticoides (GC) Comparador: Micofenolato mofetilo (MMF) + Glucocorticoides (GC) Autores: Milton A. Romero-Robles, Sergio Goicochea-Lugo Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad: RS de Tunnicliffe 2018 • Respuesta renal completa o parcial: RS de Singh 2016 (b) • Respuesta renal completa: RS de Tunnicliffe 2018 • Respuesta renal parcial: RS de Tunnicliffe 2018 • Recaída renal: RS de Tunnicliffe 2018 • Función renal estable: RS de Tunnicliffe 2018 • Actividad de la enfermedad (SLE-DAI renal): RS de Tunnicliffe 2018 • Actividad de la enfermedad (SLE-DAI extra-renal): RS de Tunnicliffe 2018 • Infeción de cualquier tipo: RS de Tunnicliffe 2018 • Infeción por virus Herpes Zoster: RS de Tunnicliffe 2018 • Irregularidad menstrual: RS de Tunnicliffe 2018 • Leucopenia: RS de Tunnicliffe 2018 • Alopecia: RS de Tunnicliffe 2018 							
Beneficios:							
Desenlaces (outcomes)	Nº, diseño estudio y participantes	Comparador: MMF + GC	Intervención: TAC + GC	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Mortalidad (seguimiento: 6-12 meses)	3 ECA (273)	9/138 (6.5%)	8/135 (5.9%)	RR: 0.91 (0.36 a 2.28)	6 menos por 1000 (de 42 menos a 83 más)	⊕○○○ MUY BAJA a-e	CRÍTICO
Falla renal (Estadio G5) (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (150)	10/76 (13.2%)	8/74 (10.8%)	RR: 0.82 (0.34 a 1.92)	24 menos por 1000 (de 87 menos a 121 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,d,e	CRÍTICO

Respuesta renal completa o parcial (<i>seguimiento: 6-24 meses</i>)	3 ECA (165)	NR	NR	RR: 0.90* (0.90 a 1.15)	1 menos por 1000 (de 1 menos a 1 más)	⊕○○○ MUY BAJA _{b-d}	IMPORTANTE
Respuesta renal completa (<i>seguimiento: 6-12 meses</i>)	3 ECA (273)	78/138 (56.5%)	74/135 (54.8%)	RR: 0.98 (0.80 a 1.21)	11 menos por 1000 (de 113 menos a 119 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a-d}	CRÍTICO
Respuesta renal parcial (<i>seguimiento: 6-12 meses</i>)	2 ECA (190)	22/96 (22.9%)	26/94 (27.7%)	RR: 1.20 (0.73 a 1.96)	46 más por 1000 (de 62 menos a 220 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a-e}	IMPORTANTE
Recaída renal (<i>seguimiento: 60 meses</i>)	1 ECA (150)	31/76 (40.8%)	45/74 (60.8%)	RR: 1.49 (1.08 a 2.07)	200 más por 1000 (de 33 más a 436 más)	⊕○○○ MUY BAJA _{a,b,d,g}	IMPORTANTE
Función renal estable (<i>seguimiento: 6 meses</i>)	1 ECA (40)	9/20 (45.0%)	9/20 (45.0%)	RR: 1.00 (0.50 a 1.98)	0 menos por 1000 (de 225 menos a 441 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a-e}	IMPORTANTE
Actividad de la enfermedad (SLEDAI renal) (<i>seguimiento: 6-12 meses</i>)	2 ECA (233)	Rango de medias (DE): 3.9 (3.1) – 3.9 (3.8) puntos	Rango de medias (DE): 3.3 (3.1) – 5.2 (4.3) puntos	-	DM: +0.21 puntos (-1.63 a +2.05 puntos)	⊕○○○ MUY BAJA _{a,b,d,f}	CRÍTICO
Actividad de la enfermedad (SLEDAI extra-renal) (<i>seguimiento: 6-12 meses</i>)	2 ECA (233)	Rango de medias (DE): 1.5 (1.6) – 1.7 (1.9) puntos	Rango de medias (DE): 1.9 (1.7) – 1.9 (2.4) puntos	-	DM: +0.26 puntos (-0.22 a +0.74 puntos)	⊕○○○ MUY BAJA _{a,b,d}	IMPORTANTE
Daños:							
Desenlaces (<i>outcomes</i>)	Número y Tipo de estudios	Comparador: MMF + GC	Intervención: TAC + GC	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Deterioro de la función renal – nefrotoxicidad (<i>seguimiento: 6 meses</i>)	1 ECA (150)	10/76 (13.2%)	18/74 (24.3%)	RR: 1.85 (0.91 a 3.74)	112 más por 1000 (de 12 menos a 361 más)	⊕○○○ MUY BAJA _{b,d,g}	CRÍTICO
Infección de cualquier tipo (<i>seguimiento: 6 meses</i>)	2 ECA (190)	15/96 (15.6%)	7/94 (7.4%)	RR: 0.47 (0.20 a 1.08)	83 menos por 1000 (de 125 menos a 13 más)	⊕○○○ MUY BAJA _{a-d,f}	IMPORTANTE
Infección por virus Herpes Zoster (<i>seguimiento: 6 meses</i>)	1 ECA (150)	14/76 (18.4%)	2/74 (2.7%)	RR: 0.15 (0.03 a 0.62)	157 menos por 1000 (de 179 menos a 70 menos)	⊕○○○ MUY BAJA _{a,b,d}	IMPORTANTE
Irregularidad menstrual (<i>seguimiento: 6 meses</i>)	1 ECA (40)	1/20 (5%)	0/20 (0%)	RR: 0.33 (0.01 a 7.72)	33 menos por 1000 (de 50 menos a 336 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a-e}	IMPORTANTE
Leucopenia (<i>seguimiento: 6 meses</i>)	1 ECA (40)	1/20 (5%)	1/20 (5%)	RR: 1.00 (0.07 a 14.90)	0 menos por 1000 (de 47 menos a 695 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a-e}	CRÍTICO

Alopecia (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (150)	0/76 (0%)	6/74 (8.1%)	RR: 13.35 (0.77 a 232.78)	81 más por 1000 (NE)	⊕○○○○ MUY BAJA a,b,d,g	IMPORTANTE
<p>DE: Desviación estándar; DM: Diferencia de medias; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; NR: No reportado; NE: No estimable; SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Measure. *El estudio realiza un método de metaanálisis Bayesiano con intervalos de credibilidad (ICr 95%)</p> <p>Explicaciones de la certeza de evidencia:</p> <p>a. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia debido a riesgo de sesgo: alto riesgo de sesgo para enmascaramiento de los pacientes y cuidadores; como también poco claro riesgo de sesgo para evaluadores del desenlace (Kamanamool 2017, Mok 2016, Li 2012).</p> <p>b. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia debido a riesgo de sesgo: poco claro riesgo de sesgo para ocultamiento de la secuencia de asignación (Mok 2016, Li 2012).</p> <p>c. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia debido a riesgo de sesgo: poco claro riesgo de sesgo para aleatorización (Li 2012).</p> <p>d. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia debido a evidencia indirecta: incluye a pacientes con nefritis lúpica clase III a V no refractarios, en fase de inducción.</p> <p>e. Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia debido a imprecisión: intervalo incluyó puntos de corte de 0.75 y 1.25.</p> <p>f. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia debido a inconsistencia: nivel de heterogeneidad (I^2) > 70%.</p> <p>g. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia debido a imprecisión: intervalo incluyó punto de corte de 0.75 o 1.25.</p>							

Comparación Tacrolimus (TAC) vs Ciclofosfamida (CYC) endovenosa

<p>Población: Adultos con nefritis lúpica clase III a IV no refractarios, en fase de inducción. Intervención: Tacrolimus (TAC) + Glucocorticoides (GC) Comparador: Ciclofosfamida (CYC) endovenosa + Glucocorticoides (GC) Autores: Milton A. Romero-Robles, Sergio Goicochea-Lugo Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad: RS de Tunnicliffe 2018 • Respuesta renal completa o parcial: RS de Singh 2016 (b) • Respuesta renal completa: RS de Tunnicliffe 2018 • Respuesta renal parcial: RS de Tunnicliffe 2018 • Función renal estable: RS de Tunnicliffe 2018 • Duplicación de la creatinina sérica: RS de Tunnicliffe 2018 • Infeción de cualquier tipo: RS de Tunnicliffe 2018 • Infeción por virus Herpes Zoster: RS de Tunnicliffe 2018 • Falla ovárica: RS de Tunnicliffe 2018 • Irregularidad menstrual: RS de Tunnicliffe 2018 • Leucopenia: RS de Tunnicliffe 2018 • Alopecia: RS de Tunnicliffe 2018 • Eventos adversos gastrointestinales: RS de Tunnicliffe 2018 							
Beneficios:							
Desenlaces (outcomes)	Nº, diseño estudio y participan tes	Comparador: CYC + GC	Intervención: TAC + GC	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Mortalidad (seguimiento: 6-9 meses)	3 ECA (153)	3/75 (4.0%)	1/78 (1.3%)	RR: 0.41 (0.06 a 2.69)	24 menos por 1000 (de 38 menos a 68 más)	⊕○○○○ MUY BAJA ^{a-e}	CRÍTICO
Respuesta renal completa o parcial (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (40)	NR	NR	RR: 1.03* (1.03 a 1.32)	18 más por 1000 (de 18 más a 192 más)	⊕○○○○ MUY BAJA ^{a- c,f}	IMPORTANTE
Respuesta renal completa (seguimiento: 6-9 meses)	4 ECA (178)	29/87 (33.3%)	42/91 (46.2%)	RR: 1.35 (0.94 a 1.93)	117 más por 1000 (de 20 menos a 310 más)	⊕○○○○ MUY BAJA ^{a-d,f}	CRÍTICO

Respuesta renal parcial (<i>seguimiento: 6-9 meses</i>)	4 ECA (178)	36/87 (41.4%)	34/91 (37.4%)	RR: 0.88 (0.61 a 1.26)	50 menos por 1000 (de 161 menos a 108 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a-e}	IMPORTANTE
Función renal estable (<i>seguimiento: 6-9 meses</i>)	4 ECA (186)	42/92 (45.7%)	46/94 (48.9%)	RR: 1.11 (0.61 a 2.00)	50 más por 1000 (de 178 menos a 457 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a-e,g}	IMPORTANTE
Daños:							
Desenlaces (<i>outcomes</i>)	Nº, diseño estudio y participantes	Comparador: CYC + GC	Intervención: TAC + GC	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Duplicación de la creatinina sérica (<i>seguimiento: 6 meses</i>)	1 ECA (40)	1/20 (0%)	0/20 (5%)	RR: 0.33 (0.01 a 7.72)	33 menos por 1000 (de 50 menos a 336 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{c,e}	CRÍTICO
Infección de cualquier tipo (<i>seguimiento: 6 meses</i>)	3 ECA (138)	14/66 (21.2%)	11/72 (15.3%)	RR: 0.73 (0.33 a 1.63)	57 menos por 1000 (de 142 menos a 134 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a-c,d}	IMPORTANTE
Infección por virus Herpes Zoster (<i>seguimiento: 6-9 meses</i>)	2 ECA (113)	4/55 (7.3%)	6/58 (10.3%)	RR: 1.41 (0.38 a 5.20)	30 más por 1000 (de 45 menos a 305 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a-e}	IMPORTANTE
Falla ovárica (<i>seguimiento: 6-9 meses</i>)	2 ECA (113)	3/55 (5.5%)	0/58 (0%)	RR: 0.25 (0.03 a 2.18)	41 menos por 1000 (de 53 menos a 64 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a-e}	CRÍTICO
Irregularidad menstrual (<i>seguimiento: 6 meses</i>)	2 ECA (54)	9/27 (33.3%)	4/27 (14.8%)	RR: 0.41 (0.04 a 4.05)	197 menos por 1000 (de 320 menos a 1000 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a-e,g,h}	IMPORTANTE
Leucopenia (<i>seguimiento: 6-9 meses</i>)	3 ECA (153)	10/75 (13.3%)	3/78 (3.8%)	RR: 0.44 (0.13 a 1.49)	75 menos por 1000 (de 116 menos a 65 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a-e}	CRÍTICO
Alopecia (<i>seguimiento: 6-9 meses</i>)	2 ECA (113)	4/55 (7.3%)	0/58 (0%)	RR: 0.21 (0.02 a 1.76)	57 menos por 1000 (de 71 menos a 55 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a-e}	IMPORTANTE
Eventos adversos gastrointestinales (<i>seguimiento: 6 meses</i>)	1 ECA (73)	10/34 (29.4%)	4/39 (10.3%)	RR: 0.35 (0.12 a 1.01)	191 menos por 1000 (de 259 menos a 3 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,c,f}	IMPORTANTE

ECA: Ensayo clínico aleatorizado; IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; NR: No reportado
 *El estudio realiza un método de metaanálisis Bayesiano con intervalos de credibilidad (ICr 95%)

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- a. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia debido a riesgo de sesgo: alto riesgo de sesgo para enmascaramiento de los pacientes y cuidadores; como también poco claro riesgo de sesgo para evaluadores del desenlace (Li 2012, Chen 2011, CYCLOFA-LUNE 2010, Hong 2007).
- b. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia debido a riesgo de sesgo: poco claro riesgo de sesgo para aleatorización (Li 2012, Chen 2011, CYCLOFA-LUNE 2010, Hong 2007).
- c. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia debido a evidencia indirecta: incluye a pacientes con nefritis lúpica clase III a V no refractarios, en fase de inducción. (Li 2012, CYCLOFA-LUNE 2010, Hong 2007).
- d. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia debido a evidencia indirecta: el efecto global del metaanálisis incluyó un estudio con ciclosporina A (inhibidor de la calcineurina) como intervención (CYCLOFA-LUNE 2010).
- e. Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia debido a imprecisión: intervalo incluyó puntos de corte de 0.75 y 1.25.
- f. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia debido a imprecisión: intervalo incluyó punto de corte de 0.75 o 1.25.
- g. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia debido a inconsistencia: nivel de heterogeneidad (I^2) > 40%.
- h. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia debido a riesgo de sesgo: alto riesgo de sesgo para reporte selectivos de resultados (El-Sehemy 2006).

PICO 4.2: Adultos con NL clase V no refractarios, en fase de inducción.

Comparación Tacrolimus (TAC) vs Micofenolato mofetilo (MMF)

Población: Adultos con nefritis lúpica clase V no refractarios, en fase de inducción.

Intervención: Tacrolimus (TAC) + glucocorticoides (GC)

Comparador: Micofenolato mofetilo (MMF) + glucocorticoides (GC)

Autores: Milton A. Romero-Robles, Sergio Goicochea-Lugo

Bibliografía por desenlace:

- **Mortalidad:** ECA de Mok 2016
- **Falla renal (Estadio G5):** ECA de Mok 2016
- **Respuesta renal completa o parcial:** ECA de Yap 2012
- **Respuesta renal completa:** MA de novo con ECA de Yap 2012 y Mok 2016
- **Respuesta renal parcial:** MA de novo de ECA de Yap 2012 y Mok 2016
- **Recaída renal:** ECA de Mok 2016
- **Actividad de la enfermedad (SLE-DAI renal):** ECA de Mok 2016
- **Actividad de la enfermedad (SLE-DAI extra-renal):** ECA de Mok 2016
- **Nefrotoxicidad asociada a TAC:** MA de novo con ECA de Yap 2012 y Mok 2016
- **Infeción de cualquier tipo:** ECA de Mok 2016
- **Infeción por virus Herpes Zoster:** MA de novo de ECA de Yap 2012 y Mok 2016
- **Leucopenia:** ECA de Yap 2012
- **Alopecia:** ECA de Mok 2016
- **Eventos adversos gastrointestinales:** ECA de Mok 2016
- **Otros eventos adversos (tremor, cefalea, tinnitus, calambre):** ECA de Mok 2016

Beneficios:

Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Comparador: MMF + GC	Intervención: TAC + GC	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Mortalidad (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (150)	1/76 (1.3%)	0/74 (0%)	RR: 0.34 (0.01 a 8.27)	9 menos por 1000 (de 13 menos a 96 más)	⊕○○○○ MUY BAJA ^{a-c}	CRÍTICO
Falla renal (Estadio G5) (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (150)	10/76 (13.2%)	8/74 (10.8%)	RR: 0.82 (0.34 a 1.92)	24 menos por 1000 (de 87 menos a 121 más)	⊕○○○○ MUY BAJA ^{a-c}	CRÍTICO
Respuesta renal completa o parcial (seguimiento: 24 meses)	1 ECA (16)	5/7 (71.4%)	5/9 (55.6%)	RR: 0.78 (0.37 a 1.64)	157 menos por 1000 (de 450 menos a 457 más)	⊕○○○○ MUY BAJA ^{a,c,d}	IMPORTANTE

Respuesta renal completa (seguimiento: 6-24 meses)	2 ECA (44)	10/19 (52.6%)	10/25 (40%)	RR: 0.58 (0.10 a 3.38)	221 menos por 1000 (de 474 menos a 1000 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,c-e	CRÍTICO
Respuesta renal parcial (seguimiento: 6-24 meses)	2 ECA (44)	4/19 (21.1%)	11/25 (44%)	RR: 2.02 (0.76 a 5.36)	215 más por 1000 (de 51 menos a 918 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,d,f	IMPORTANTE
Recaída renal (seguimiento: 60 meses)	1 ECA (150)	31/76 (40.8%)	45/74 (60.8%)	RR: 1.49 (1.08 a 2.07)	200 más por 1000 (de 33 más a 436 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,d,g	IMPORTANTE
Actividad de la enfermedad (SLEDAI renal) (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (150)	Media (DE): 3.9 (3.1) puntos	Media (DE): 3.3 (3.1) puntos	-	DM: - 0.6 puntos (-1.59 a +0.39 puntos)	⊕⊕○○ BAJA a,b	CRÍTICO
Actividad de la enfermedad (SLEDAI extra-renal) (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (150)	Media (DE): 1.7 (1.9) puntos	Media (DE): 1.9 (1.7) puntos	-	DM: + 0.2 puntos (-0.38 a +0.78 puntos)	⊕⊕○○ BAJA a,b	IMPORTANTE
Daños:							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Comparador: MMF + GC	Intervención: TAC + GC	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Nefrotoxicidad asociada a TAC (seguimiento: 24 meses)	2 ECA (166)	0/83 (0%)	12/83 (14.5%)	RR: 9.48 (1.26 a 71.37)	145 más por 1000 (NE)	⊕○○○ MUY BAJA b,c	CRÍTICO
Infección de cualquier tipo (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (150)	7/76 (9.2%)	4/74 (5.4%)	RR: 0.59 (0.18 a 1.92)	38 menos por 1000 (de 76 menos a 85 más)	⊕○○○ MUY BAJA a-c	IMPORTANTE
Infección por virus Herpes Zoster (seguimiento: 6-24 meses)	2 ECA (166)	15/83 (18.1%)	3/83 (3.6%)	RR: 0.23 (0.07 a 0.69)	139 menos por 1000 (de 168 menos a 56 menos)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,d	IMPORTANTE
Leucopenia (seguimiento: 24 meses)	1 ECA (16)	1/7 (14.3%)	0/9 (0%)	RR: 0.27 (0.01 a 5.70)	104 menos por 1000 (de 141 menos a 671 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,c,d	IMPORTANTE
Alopecia (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (150)	0/76 (0%)	6/74 (8.1%)	RR: 13.35 (0.77 a 232.78)	81 más por 1000 (NE)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,f	IMPORTANTE
Eventos adversos gastrointestinales (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (150)	11/76 (14.5%)	4/74 (5.4%)	RR: 0.37 (0.12 a 1.12)	91 menos por 1000 (de 127 menos a 17 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,f	IMPORTANTE

<p>Otros eventos adversos (tremor, cefalea, tinnitus, y calambre) (seguimiento: 6 meses)</p>	<p>1 ECA (150)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La incidencia de tremor en el grupo TAC fue mayor en comparación con el grupo MMF, siendo esto estadísticamente significativo (20% [1/74] vs 0% [0/76], p≤0.001) ▪ La incidencia de cefalea en el grupo TAC fue mayor en comparación con el grupo MMF, siendo esto no estadísticamente significativo (4.1% [3/74] vs 1.3% [1/76], p=0.36) ▪ La incidencia de tinnitus en el grupo TAC fue menor en comparación con el grupo MMF, siendo esto no estadísticamente significativo (0% [0/74] vs 1.3% [1/76], p=1.00) ▪ La incidencia de calambre en el grupo TAC fue mayor en comparación con el grupo MMF, siendo esto no estadísticamente significativo (9.5% [7/74] vs 2.6% [2/76], p=0.10). 	<p>⊕○○○ MUY BAJA a-c,f</p>	<p>IMPORTANTE</p>
--	--------------------	---	------------------------------------	-------------------

DE: Desviación estándar; **DM:** Diferencia de medias; **ECA:** Ensayo clínico aleatorizado; **IC:** Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgo; **NR:** No reportado; **NE:** No estimable; **SLEDAI:** Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Measure.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- a. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia debido a riesgo de sesgo: poco claro riesgo de sesgo para ocultamiento de la secuencia de asignación, alto riesgo de sesgo para enmascaramiento de los pacientes y cuidadores, como también poco claro riesgo de sesgo para evaluadores del desenlace (Yap 2012, Mok 2016).
- b. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia debido a evidencia indirecta: incluye a pacientes con nefritis lúpica clase III+V y IV+V no refractarios, en fase de inducción (Mok 2016).
- c. Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia debido a imprecisión: intervalo incluyó puntos de corte de 0.75 y 1.25, y/o la cantidad de eventos fue muy pequeña.
- d. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia debido a riesgo de sesgo: poco claro riesgo de sesgo para aleatorización (Yap 2012).
- e. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia debido a inconsistencia: nivel de heterogeneidad (I²) > 40%
- f. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia debido a imprecisión: intervalo incluyó punto de corte de 0.75 o 1.25

Comparación Tacrolimus (TAC) vs Ciclofosfamida (CYC) endovenosa

No se elaboró una tabla de resumen de evidencia debido a que los ECA encontrados al momento no evaluaron esta comparación.

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

PICO 4.1: Adultos con NL clase III a IV no refractarios, en fase de inducción.

Comparación Tacrolimus (TAC) vs Micofenolato mofetilo (MMF)

Presentación:

<p>Pregunta 4.1.1: En adultos con nefritis lúpica (NL) clase III a IV no refractarios, ¿se debería brindar tacrolimus (TAC) en lugar de micofenolato mofetilo (MMF) como terapia inicial de la fase de inducción?</p>	
<p>Población:</p>	<p>Adultos con nefritis lúpica clase III a IV no refractarios, en fase de inducción</p>
<p>Intervenciones a comparar:</p>	<p>Intervención: Tacrolimus (TAC) + glucocorticoides (GC) Comparador: Micofenolato mofetilo (MMF) + glucocorticoides (GC)</p>
<p>Desenlaces principales:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Falla renal (Estadio G5) • Respuesta renal completa o parcial • Respuesta renal completa • Respuesta renal parcial • Recaída renal • Función renal estable • Actividad de la enfermedad • Deterioro de la función renal • Infección de cualquier tipo • Infección por virus Herpes Zoster • Falla ovárica • Irregularidad menstrual • Leucopenia

	<ul style="list-style-type: none"> • Alopecia • Eventos adversos gastrointestinales
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 TAC más GC a 1000 personas en lugar de brindar MMF más GC, posiblemente evitaríamos 157 casos de infección por virus Herpes Zoster (IC95%: -70 a -179) pero esto es incierto. En contraste, posiblemente no modificaríamos la mortalidad, falla renal (estadio G5), respuesta renal completa o parcial, respuesta renal completa, respuesta renal parcial, función renal estable ni la actividad de la enfermedad pero esto es incierto. El GEG consideró que los beneficios serían pequeños (puesto que la cantidad de casos que se evitarían de infección por virus Herpes Zoster no sería despreciable).
	Mortalidad (seguimiento: 6-12 meses)	3 ECA (273)	RR: 0.91 (0.36 a 2.28)	6 menos por 1000 (de 42 menos a 83 más)	
	Falla renal (Estadio G5) (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (150)	RR: 0.82 (0.34 a 1.92)	24 menos por 1000 (de 87 menos a 121 más)	
	Respuesta renal completa o parcial (seguimiento: 6-24 meses)	3 ECA (165)	RR: 0.90* (0.90 a 1.15)	1 menos por 1000 (de 1 menos a 1 más)	
	Respuesta renal completa (seguimiento: 6-12 meses)	3 ECA (273)	RR: 0.98 (0.80 a 1.21)	11 menos por 1000 (de 113 menos a 119 más)	
	Respuesta renal parcial (seguimiento: 6-12 meses)	2 ECA (190)	RR: 1.20 (0.73 a 1.96)	46 más por 1000 (de 62 menos a 220 más)	
	Función renal estable (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (40)	RR: 1.00 (0.50 a 1.98)	0 menos por 1000 (de 225 menos a 441 más)	
	Actividad de la enfermedad (SLEDAI renal) (seguimiento: 6-12 meses)	2 ECA (233)	-	DM: + 0.21 puntos (-1.63 a +2.05 puntos)	
	Actividad de la enfermedad (SLEDAI extra-renal) (seguimiento: 6-12 meses)	2 ECA (233)	-	DM: +0.26 puntos (-0.22 a +0.74 puntos)	
	Infección por virus Herpes Zoster (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (150)	RR: 0.15 (0.03 a 0.62)	157 menos por 1000 (de 179 menos a 70 menos)	
Daños:					
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales

<ul style="list-style-type: none"> ○ Grande ● Moderado ○ Pequeño ○ Trivial ○ Varía ○ Se desconoce 	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	<p>Sí brindamos TAC más GC a 1000 personas en lugar de brindar MMF más GC, posiblemente causemos 200 casos más de recaída renal (IC95%: +33 a +436) pero esto es incierto. En contraste, posiblemente no modificaríamos el riesgo de nefrotoxicidad, infección de cualquier tipo, irregularidad menstrual, leucopenia ni alopecia pero esto es incierto.</p> <p>En adición, la evidencia proveniente de ECA encontrada al momento no permitió determinar los efectos sobre la falla ovárica ni eventos adversos gastrointestinales.</p> <p>El GEG consideró que los daños serían moderados (puesto que la cantidad de casos de recaída renal sería considerable y las consecuencias serían importantes).</p>
	Recaída renal (seguimiento: 60 meses)	1 ECA (150)	RR: 1.49 (1.08 a 2.07)	200 más por 1000 (de 33 más a 436 más)	
	Deterioro de la función renal – nefrotoxicidad (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (150)	RR: 1.85 (0.91 a 3.74)	112 más por 1000 (de 12 menos a 361 más)	
	Infección de cualquier tipo (seguimiento: 6 meses)	2 ECA (190)	RR: 0.47 (0.20 a 1.08)	83 menos por 1000 (de 125 menos a 13 más)	
	Irregularidad menstrual (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (40)	RR: 0.33 (0.01 a 7.72)	33 menos por 1000 (de 50 menos a 336 más)	
	Leucopenia (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (40)	RR: 1.00 (0.07 a 14.90)	0 menos por 1000 (de 47 menos a 695 más)	
Alopecia (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (150)	RR: 13.35 (0.77 a 232.78)	81 más por 1000 (NE)		

Certeza de la evidencia:

¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia	
<ul style="list-style-type: none"> ● Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ No se evaluaron estudios 	Mortalidad (seguimiento: 6-12 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	Entre los outcomes críticos, la menor certeza fue muy baja.
	Falla renal (Estadio G5) (seguimiento: 6 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
	Respuesta renal completa o parcial (seguimiento: 6-24 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
	Respuesta renal completa (seguimiento: 6-12 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
	Respuesta renal parcial (seguimiento: 6-12 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
	Recaída renal (seguimiento: 60 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
	Función renal estable (seguimiento: 6 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
	Actividad de la enfermedad (SLEDAI renal) (seguimiento: 6-12 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
	Actividad de la enfermedad (SLEDAI extra-renal) (seguimiento: 6-12 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
	Deterioro de la función renal – nefrotoxicidad (seguimiento: 6 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	

	Infección de cualquier tipo (seguimiento: 6 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
	Infección por virus Herpes Zoster (seguimiento: 6 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
	Irregularidad menstrual (seguimiento: 6 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
	Leucopenia (seguimiento: 6 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
	Alopecia (seguimiento: 6 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
Desenlaces importantes para los pacientes:				
¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?				
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales	
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí			El GEG consideró que probablemente se han considerado la mayoría de los desenlaces importantes para los pacientes. Sin embargo, la evidencia disponible al momento no permite determinar los efectos sobre la falla ovárica y los eventos adversos gastrointestinales.	
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	
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce			Considerando los beneficios, los daños, los desenlaces importantes para los pacientes evaluados, y la certeza de evidencia, el GEG consideró que el balance posiblemente favorece al uso de MMF más GC en lugar de TAC 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	
<input type="radio"/> Costos elevados <input type="radio"/> Costos moderados <input checked="" type="radio"/> Intervención y comparador cuestan similar <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Gastos de la intervención frente al comparador: A. Tacrolimus Costo del tratamiento por persona: S/. 1584 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tacrolimus 1 mg capsula (S/. 0.8 por unidad) <ul style="list-style-type: none"> • Dosis: TAC 0.05-0.15 mg/kg/día x 6 meses (para una persona de 70 kg serían 11 tabletas al día aproximadamente) • Total tratamiento: S/. 1584 B. Micofenolato mofetilo Costo del tratamiento por persona: S/. 756 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Micofenolato mofetilo 500 mg tab (S/. 0.70 por unidad) <ul style="list-style-type: none"> • Dosis: MMF 2 – 3 g/día x 6 meses (6 tabletas al día aproximadamente) • Total tratamiento: S/. 756 		El uso de TAC más GC tendría costos similares al uso de MMF más GC.	
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	

<input type="radio"/> Reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente reduce la equidad <input checked="" type="radio"/> Probablemente no tenga impacto en la equidad <input type="radio"/> Probablemente incrementa la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Considerando que ambos fármacos se brindan a poblaciones particulares y manteniendo un adecuado abastecimiento en las distintas redes asistenciales acorde a la carga de pacientes que los requieren, brindar TAC en lugar de MMF 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
<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p>Personal de salud: Probablemente la mayoría del personal de salud no considere aceptable el uso de TAC más GC como terapia inicial, puesto que la cantidad de casos de recaída renal sería considerable y las consecuencias serían importantes.</p> <p>Pacientes: Probablemente la mayoría de los pacientes no considere aceptable recibir TAC más GC como terapia inicial ya que posiblemente incremente el riesgo de recaída renal y podrían no ser adherentes a la cantidad de tabletas diarias que deberían recibir.</p>
Factibilidad:		
¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El seguro social cuenta con TAC y MMF 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.

Comparación: Tacrolimus (TAC) vs Ciclofosfamida (CYC) endovenosa

Presentación:

Pregunta 4.1.2: En adultos con nefritis lúpica (NL) clase III a IV no refractarios, ¿se debería brindar tacrolimus (TAC) en lugar de ciclofosfamida (CYC) endovenosa como terapia inicial de la fase de inducción?	
Población:	Adultos con nefritis lúpica clase III a IV no refractarios, en fase de inducción
Intervenciones a comparar:	Intervención: Tacrolimus (TAC) + glucocorticoides (GC) Comparador: Ciclofosfamida (CYC) endovenosa + glucocorticoides (GC)
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Falla renal (Estadio G5) • Respuesta renal completa o parcial • Respuesta renal completa • Respuesta renal parcial • Recaída renal • Función renal estable • Actividad de la enfermedad • Duplicación de la creatinina sérica • Infección de cualquier tipo

	<ul style="list-style-type: none"> • Infección por virus Herpes Zoster • Falla ovárica • Irregularidad menstrual • Leucopenia • Alopecia • Eventos adversos gastrointestinales
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
<ul style="list-style-type: none"> ● Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce 	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	<p>Sí brindamos TAC más GC a 1000 personas en lugar de CYC endovenosa más GC, posiblemente causemos 18 casos más de respuesta renal completa o parcial (IC95%: +18 a +192) pero esto es incierto. En contraste, posiblemente no modificaríamos la mortalidad, respuesta renal completa ni parcial (evaluados individualmente), ni la función renal estable pero esto es incierto.</p> <p>La evidencia proveniente de ECA encontrados al momento, no permitió determinar los efectos sobre la falla renal (estadio G5) ni actividad de la enfermedad.</p> <p>El GEG consideró que los beneficios serían triviales (puesto que el efecto encontrado fue en la respuesta renal completa o parcial, el tamaño del efecto no se consideró importante, este desenlace es compuesto, evaluado en un solo ECA, y posiblemente no tenga efectos de sus componentes individuales al evaluarlos con evidencia más robusta).</p>
	Mortalidad (seguimiento: 6-9 meses)	3 ECA (153)	RR: 0.41 (0.06 a 2.69)	24 menos por 1000 (de 38 menos a 68 más)	
	Respuesta renal completa o parcial (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (40)	RR: 1.03* (1.03 a 1.32)	18 más por 1000 (de 18 más a 192 más)	
	Respuesta renal completa (seguimiento: 6-9 meses)	4 ECA (178)	RR: 1.35 (0.94 a 1.93)	117 más por 1000 (de 20 menos a 310 más)	
	Respuesta renal parcial (seguimiento: 6-9 meses)	4 ECA (178)	RR: 0.88 (0.61 a 1.26)	50 menos por 1000 (de 161 menos a 108 más)	
	Función renal estable (seguimiento: 6-9 meses)	4 ECA (186)	RR: 1.11 (0.61 a 2.00)	50 más por 1000 (de 178 menos a 457 más)	
*El estudio realiza un método de metaanálisis Bayesiano con intervalos de credibilidad (ICr 95%)					
Daños:					
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grande ○ Moderado ○ Pequeño ● Trivial ○ Varía ○ Se desconoce 	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	<p>Sí brindamos TAC más GC a 1000 personas en lugar de brindar CYC endovenosa más GC, posiblemente no modificaríamos el riesgo de duplicación de la creatinina sérica, infección de cualquier tipo, infección por virus Herpes Zoster, falla ovárica, irregularidad menstrual, leucopenia, alopecia ni eventos adversos gastrointestinales pero esto es incierto.</p> <p>En adición, la evidencia proveniente de ECA encontrada al momento no permitió determinar los efectos sobre la recaída renal.</p> <p>El GEG consideró que los daños serían triviales (puesto que los</p>
	Duplicación de la creatinina sérica (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (40)	RR: 0.33 (0.01 a 7.72)	33 menos por 1000 (de 50 menos a 336 más)	
	Infección de cualquier tipo (seguimiento: 6 meses)	3 ECA (138)	RR: 0.73 (0.33 a 1.63)	57 menos por 1000 (de 142 menos a 134 más)	

Infección por virus Herpes Zoster (seguimiento: 6-9 meses)	2 ECA (113)	RR: 1.41 (0.38 a 5.20)	30 más por 1000 (de 45 menos a 305 más)	riesgos posiblemente sean similares con el uso de ambas terapias).
Falla ovárica (seguimiento: 6-9 meses)	2 ECA (113)	RR: 0.25 (0.03 a 2.18)	41 menos por 1000 (de 53 menos a 64 más)	
Irregularidad menstrual (seguimiento: 6 meses)	2 ECA (54)	RR: 0.41 (0.04 a 4.05)	197 menos por 1000 (de 320 menos a 1000 más)	
Leucopenia (seguimiento: 6-9 meses)	3 ECA (153)	RR: 0.44 (0.13 a 1.49)	75 menos por 1000 (de 116 menos a 65 más)	
Alopecia (seguimiento: 6-9 meses)	2 ECA (113)	RR: 0.21 (0.02 a 1.76)	57 menos por 1000 (de 71 menos a 55 más)	
Eventos adversos gastrointestinales (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (73)	RR: 0.35 (0.12 a 1.01)	191 menos por 1000 (de 259 menos a 3 más)	

Certeza de la evidencia:

¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia	
<ul style="list-style-type: none"> ● Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ No se evaluaron estudios 	Mortalidad (seguimiento: 6-9 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	Entre los outcomes críticos, la menor certeza fue muy baja.
	Respuesta renal completa o parcial (seguimiento: 6 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
	Respuesta renal completa (seguimiento: 6-9 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
	Respuesta renal parcial (seguimiento: 6-9 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
	Función renal estable (seguimiento: 6-9 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
	Duplicación de la creatinina sérica (seguimiento: 6 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
	Infección de cualquier tipo (seguimiento: 6 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
	Infección por virus Herpes Zoster (seguimiento: 6-9 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
	Falla ovárica (seguimiento: 6-9 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
	Irregularidad menstrual (seguimiento: 6 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	

	Leucopenia (<i>seguimiento: 6-9 meses</i>)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
	Alopecia (<i>seguimiento: 6-9 meses</i>)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
	Eventos adversos gastrointestinales (<i>seguimiento: 6 meses</i>)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
Desenlaces importantes para los pacientes:				
¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?				
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales	
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí			El GEG consideró que probablemente se han considerado la mayoría de los desenlaces importantes para los pacientes. Sin embargo, la evidencia disponible al momento no permite determinar los efectos sobre la falla renal (estadio G5), recaída renal y actividad de la enfermedad.	
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	
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input checked="" type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce			Considerando los beneficios, los daños, los desenlaces importantes para los pacientes evaluados, y la certeza de evidencia, el GEG consideró que el balance posiblemente no favorece al uso TAC más GC o CYC endovenosa 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	
<input type="radio"/> Costos elevados <input type="radio"/> Costos moderados <input checked="" type="radio"/> Intervención y comparador cuestan similar <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Gastos de la intervención frente al comparador: A. Tacrolimus Costo del tratamiento por persona: S/. 1584 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tacrolimus 1 mg capsula (S/. 0.8 por unidad) <ul style="list-style-type: none"> • Dosis: TAC 0.05-0.15 mg/kg/día x 6 meses (para una persona de 70 kg serían 11 tabletas al día aproximadamente) • Total tratamiento: S/. 1584 B. Ciclofosfamida endovenosa Costo del tratamiento por persona: S/. 2376 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ciclofosfamida 1 g IV amp (S/. 23.00 por unidad) <ul style="list-style-type: none"> • Dosis: CYC endovenosa 0.5 a 1 g/m² (1.82 m² de superficie corporal para una persona de 70 kg) x 6 meses • Total tratamiento = S/. 276 ▪ Costo adicional: dispositivos médicos + hospitalización para su aplicación= S/. 2100 		El uso de TAC más GC tendría costos similares a CYC endovenosa más GC.	
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	
<input type="radio"/> Reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente reduce la equidad			Considerando que ambos fármacos se brindan a poblaciones particulares y manteniendo un	

<ul style="list-style-type: none"> ● Probablemente no tenga impacto en la equidad ○ Probablemente incrementa la equidad ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>adecuado abastecimiento en las distintas redes asistenciales acorde a la carga de pacientes que los requieren, brindar TAC en lugar de CYC endovenosa probablemente no tenga impacto en la equidad.</p>
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
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ● Varía ○ Se desconoce 		<p>Personal de salud: La aceptabilidad posiblemente sea variable ya que la decisión de brindar uno u otro dependería de las contraindicaciones para el uso de los fármacos, presencia de deterioro de la función renal y de otras manifestaciones lúpicas.</p> <p>Pacientes: La aceptabilidad por parte de los pacientes posiblemente sea variable ya que la adherencia a los esquemas y preferencias sobre la fertilidad pueden ser diferentes.</p>
Factibilidad:		
¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>El seguro social cuenta con TAC y CYC endovenosa 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.</p>

PICO 4.2: Adultos con NL clase V no refractarios, en fase de inducción.

Comparación Tacrolimus (TAC) vs Micofenolato mofetilo (MMF)

Presentación:

Pregunta 4.2: En adultos con nefritis lúpica (NL) clase V no refractarios, ¿se debería brindar tacrolimus (TAC) en lugar de micofenolato mofetilo (MMF) o ciclofosfamida (CYC) endovenosa como terapia inicial de la fase de inducción?	
Población:	Adultos con nefritis lúpica clase V no refractarios, en fase de inducción
Intervenciones a comparar:	Intervención: Tacrolimus (TAC) + glucocorticoesteroides (GC) Comparador: Micofenolato mofetilo (MMF) + glucocorticoesteroides (GC)
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> ● Mortalidad ● Falla renal (estadio G5) ● Respuesta renal completa o parcial ● Respuesta renal completa ● Respuesta renal parcial ● Recaída renal ● Función renal estable ● Actividad de la enfermedad ● Infección de cualquier tipo ● Infección por virus Herpes Zoster ● Falla ovárica ● Irregularidad menstrual ● Leucopenia ● Alopecia

	<ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos gastrointestinales • Desarrollo de diabetes mellitus de novo • Nefrotoxicidad asociada a TAC • Otros eventos adversos
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%)	Sí brindamos TAC más GC a 1000 personas en lugar de brindar MMF más GC, posiblemente evitaríamos 139 casos de infección por virus Herpes Zoster (IC95%: -56 a -168) pero esto es incierto. En contraste, posiblemente, no modificaríamos la mortalidad, falla renal (estadio G5), respuesta renal completa o parcial, respuesta renal completa, respuesta renal parcial ni la actividad de la enfermedad pero esto es incierto. La evidencia proveniente de ECA encontrados al momento no permitió determinar los efectos sobre la función renal estable. El GEG consideró que los beneficios serían pequeños (puesto que la cantidad de casos de infección por virus Herpes Zoster no sería despreciable).
	Mortalidad (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (150)	RR: 0.34 (0.01 a 8.27)	9 menos por 1000 (de 13 menos a 96 más)	
	Falla renal (Estadio G5) (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (150)	RR: 0.82 (0.34 a 1.92)	24 menos por 1000 (de 87 menos a 121 más)	
	Respuesta renal completa o parcial (seguimiento: 24 meses)	1 ECA (16)	RR: 0.78 (0.37 a 1.64)	157 menos por 1000 (de 450 menos a 457 más)	
	Respuesta renal completa (seguimiento: 6-24 meses)	2 ECA (44)	RR: 0.58 (0.10 a 3.38)	221 menos por 1000 (de 474 menos a 1000 más)	
	Respuesta renal parcial (seguimiento: 6-24 meses)	2 ECA (44)	RR: 2.02 (0.76 a 5.36)	215 más por 1000 (de 51 menos a 918 más)	
	Actividad de la enfermedad (SLE-DAI renal) (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (150)	-	DM: - 0.6 puntos (-1.59 a +0.39 puntos)	
	Actividad de la enfermedad (SLE-DAI extra-renal) (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (150)	-	DM: + 0.2 puntos (-0.38 a +0.78 puntos)	
Infección por virus Herpes Zoster (seguimiento: 6-24 meses)	2 ECA (166)	RR: 0.23 (0.07 a 0.69)	139 menos por 1000 (de 168 menos a 56 menos)		
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%)	Sí brindamos TAC más GC a 1000 personas en lugar de brindar MMF más GC, posiblemente causaríamos 200 casos más de recaída renal (IC95%: +33 a +436) y tanto el riesgo de nefrotoxicidad como de tremor tendería a incrementarse pero esto es incierto. En contraste, posiblemente no modificaríamos el riesgo de infección de cualquier tipo, leucopenia, alopecia, evento adverso gastrointestinal, cefalea, tinnitus, ni calambre pero esto es incierto. La evidencia proveniente de ECA encontrada al momento no permitió determinar los efectos sobre la falla ovárica e irregularidad menstrual. El GEG consideró que los daños serían moderados (puesto que la cantidad de casos de recaída renal sería considerable y las consecuencias serían importantes. Además, posiblemente el riesgo de nefrotoxicidad y tremor tienda a ser mayor).
	Recaída renal (seguimiento: 60 meses)	1 ECA (150)	RR: 1.49 (1.08 a 2.07)	200 más por 1000 (de 33 más a 436 más)	
	Nefrotoxicidad asociada a TAC (seguimiento: 24 meses)	2 ECA (166)	RR: 9.48 (1.26 a 71.37)	145 más por 1000 (NE)	
	Infección de cualquier tipo (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (150)	RR: 0.59 (0.18 a 1.92)	38 menos por 1000 (de 76 menos a 85 más)	
	Leucopenia (seguimiento: 24 meses)	1 ECA (16)	RR: 0.27 (0.01 a 5.70)	104 menos por 1000 (de 141 menos a 671 más)	
	Alopecia (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (150)	RR: 13.35 (0.77 a 232.78)	81 más por 1000 (NE)	
	Eventos adversos gastrointestinales (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (150)	RR: 0.37 (0.12 a 1.12)	91 menos por 1000 (de 127 menos a 17 más)	
Otros eventos adversos (tremor, cefalea, tinnitus, y calambre) (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (150)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La incidencia de tremor en el grupo TAC fue mayor en comparación con el grupo MMF, siendo esto estadísticamente significativo (20% [1/74] vs 0% [0/76], $p \leq 0.001$) ▪ La incidencia de cefalea en el grupo TAC fue mayor en comparación con el grupo MMF, siendo esto no estadísticamente significativo (4.1% [3/74] vs 1.3% [1/76], $p=0.36$) ▪ La incidencia de tinnitus en el grupo TAC fue menor en comparación con el grupo MMF, siendo esto no estadísticamente significativo (0% [0/74] vs 1.3% [1/76], $p=1.00$) ▪ La incidencia de calambre en el grupo TAC fue mayor en comparación con el grupo MMF, siendo esto no estadísticamente significativo (9.5% [7/74] vs 2.6% [2/76], $p=0.10$). 			
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)	Certeza	Importancia	Entre los outcomes críticos, la menor certeza fue muy baja.	
	Mortalidad (seguimiento: 6 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO		

	Falla renal (Estadio G5) (seguimiento: 6 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
	Respuesta renal completa o parcial (seguimiento: 24 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
	Respuesta renal completa (seguimiento: 6-24 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
	Respuesta renal parcial (seguimiento: 6-24 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
	Recaída renal (seguimiento: 60 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
	Actividad de la enfermedad (SLEDAI renal) (seguimiento: 6 meses)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO	
	Actividad de la enfermedad (SLEDAI extra-renal) (seguimiento: 6 meses)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE	
	Nefrotoxicidad asociada a TAC (seguimiento: 24 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
	Infección de cualquier tipo (seguimiento: 6 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
	Infección por virus Herpes Zoster (seguimiento: 6-24 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
	Leucopenia (seguimiento: 24 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
	Alopecia (seguimiento: 6 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
	Eventos adversos gastrointestinales (seguimiento: 6 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
	Otros eventos adversos (tremor, cefalea, tinnitus, y calambre) (seguimiento: 6 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
Desenlaces importantes para los pacientes:				
¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?				
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales		
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí		El GEG consideró que probablemente se han considerado la mayoría de los desenlaces importantes para los pacientes. Sin embargo, la evidencia disponible al momento no permite determinar los efectos sobre la función renal estable, falla ovárica e irregularidad menstrual.		
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		

<ul style="list-style-type: none"> ○ 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 		<p>Considerando los beneficios, los daños, los desenlaces importantes para los pacientes evaluados, y la certeza de evidencia, el GEG consideró que el balance probablemente favorece a MMF más GC en lugar del TAC más GC.</p>
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
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costos elevados ○ Costos moderados ● Intervención y comparador cuestan similar ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce 	<p>Gastos de la intervención frente al comparador:</p> <p>A. Tacrolimus Costo del tratamiento por persona: S/. 1584</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tacrolimus 1 mg capsula (S/. 0.8 por unidad) <ul style="list-style-type: none"> ● Dosis: TAC 0.05-0.15 mg/kg/día x 6 meses (para una persona de 70 kg serían 11 tabletas al día aproximadamente) ● Total tratamiento: S/. 1584 <p>B. Micofenolato mofetilo Costo del tratamiento por persona: S/. 756</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Micofenolato mofetilo 500 mg tab (S/. 0.70 por unidad) <ul style="list-style-type: none"> ● Dosis: MMF 2 – 3 g/día x 6 meses (6 tabletas al día aproximadamente) ● Total tratamiento: S/. 756 	<p>El uso de TAC más GC tendría costos similares al uso de MMF más GC.</p>
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
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduce la equidad ○ Probablemente reduce la equidad ● Probablemente no tenga impacto en la equidad ○ Probablemente incrementa la equidad ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>Considerando que ambos fármacos se brindan a poblaciones particulares y manteniendo un adecuado abastecimiento en las distintas redes asistenciales acorde a la carga de pacientes que los requieren, brindar TAC en lugar de MMF probablemente no tenga impacto en la equidad.</p>
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
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ● Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>Personal de salud: Probablemente la mayoría del personal de salud no considere aceptable el uso de TAC más GC como terapia inicial, puesto que la cantidad de casos de recaída renal sería considerable y las consecuencias serían importantes.</p> <p>Pacientes: Probablemente la mayoría de los pacientes no considere aceptable recibir TAC más GC como terapia inicial ya que posiblemente incremente el riesgo de recaída renal y podrían no ser adherentes a la cantidad de tabletas diarias que deberían recibir.</p>

Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce 		El seguro social cuenta con TAC y MFF 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.

Comparación Tacrolimus (TAC) vs Ciclofosfamida (CYC) endovenosa

No se elaboró una tabla de la evidencia a la decisión debido a que los ECA encontrados al momento no evaluaron esta comparación.

Resumen de los juicios:

PICO 4.1: Adultos con NL clase III a IV no refractarios, en fase de inducción.

Comparación: Tacrolimus (TAC) vs Micofenolato mofetilo (MMF)

	JUICIOS						
	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
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	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR LA INTERVENCIÓN "A"	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	

JUICIOS							
O LA INTERVENCIÓN "B" (CONTROL)							

Comparación: Tacrolimus (TAC) vs Ciclofosfamida endovenosa (CYC) endovenosa

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	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	

PICO 4.2: Adultos con NL clase V no refractarios, en fase de inducción.

Comparación: Tacrolimus (TAC) vs Micofenolato mofetilo (MMF)

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	

	JUICIOS						
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	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	

Comparación: Tacrolimus (TAC) vs Ciclofosfamida endovenosa (CYC) endovenosa

No se realizó una tabla de resumen de los juicios por las razones mencionadas anteriormente.

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: En adultos con NL clase III a IV, los beneficios de brindar TAC más GC en lugar de MMF más GC se consideraron pequeños (puesto que la cantidad de casos que se evitarían de infección por virus Herpes Zoster no sería despreciable) y los daños se consideraron moderados (puesto que la cantidad de casos de recaída renal sería considerable y las consecuencias serían importantes). Por ello, se emitió una recomendación a favor del control.</p> <p>Fuerza: La certeza de la evidencia fue muy baja, y si bien en la mayoría de casos iniciar con TAC más GC no sería aceptable por parte de los pacientes o personal de salud, puede haber casos especiales en las que el médico tratante considere iniciar con esta terapia, tomando en cuenta contraindicaciones a MMF o CYC endovenosa, alto riesgo de herpes zoster que implique consecuencias importantes para el paciente o para la continuidad del tratamiento, y presencia de otras manifestaciones lúpicas que hagan revalorar esta decisión. Por ello, esta recomendación fue condicional.</p>	<p>En adultos con NL clase III a IV no refractarios, sugerimos brindar -en combinación con glucocorticoides- MMF en lugar de TAC, como terapia inicial de la fase de inducción.</p> <p>Recomendación condicional a favor del control Certeza de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>

<p>Dirección: En adultos con NL clase III a IV, los beneficios de brindar TAC más GC en lugar de CYC endovenosa más GC se consideraron triviales (puesto que el efecto encontrado fue en la respuesta renal completa o parcial, el cual es un desenlace compuesto con un tamaño del efecto que no se consideró importante, y que no evidenció beneficios al ser evaluado individualmente con evidencia más robusta) y los daños se consideraron triviales (puesto que los riesgos de los eventos adversos posiblemente sean similares con el uso de ambas terapias). Por ello, se emitió una recomendación a favor de ambas opciones.</p> <p>Fuerza: La certeza de la evidencia fue muy baja, se desconocen los efectos en otros desenlaces críticos para la decisión, y la aceptabilidad de las terapias por parte de los pacientes puede ser variable ya que la adherencia a los esquemas terapéuticos y preferencias sobre la fertilidad pueden ser diferentes. Además, el médico tratante podría tomar la decisión de cuál brindar tomando en cuenta la presencia del deterioro de la función renal y otras manifestaciones lúpicas. Por ello, esta recomendación fue condicional.</p>	<p>En adultos con NL clase III a IV no refractarios, sugerimos brindar -en combinación con glucocorticoides- TAC o CYC endovenosa, como terapia inicial de la fase de inducción.</p> <p>Recomendación condicional a favor de ambas opciones Certeza de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>
<p>Dirección: En adultos con NL clase V, los beneficios de brindar TAC más GC en lugar de MMF más GC se consideraron pequeños (puesto que la cantidad de casos de infección por virus Herpes Zoster no sería despreciable) y los daños se consideraron moderados (puesto que la cantidad de casos de recaída renal sería considerable y las consecuencias serían importantes. Además, posiblemente el riesgo de nefrotoxicidad y temblor tienda a ser mayor). Por ello, se emitió una recomendación a favor del control.</p> <p>Fuerza: La certeza de la evidencia fue muy baja, se desconoce los efectos sobre desenlaces de fertilidad importantes para los pacientes, y si bien en la mayoría de casos iniciar con TAC más GC no sería aceptable por parte de los pacientes o personal de salud, puede haber casos especiales en las que el médico tratante considere iniciar con esta terapia, tomando en cuenta contraindicaciones a MMF o CYC endovenosa, alto riesgo de herpes zoster que implique consecuencias importantes para el paciente o para la continuidad del tratamiento, y presencia de otras manifestaciones lúpicas que hagan revalorar esta decisión. Por ello, esta recomendación fue condicional.</p>	<p>En adultos con NL clase V no refractarios, sugerimos brindar -en combinación con glucocorticoides- MMF en lugar de TAC, como terapia inicial de la fase de inducción.</p> <p>Recomendación condicional a favor del control Certeza de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>

Buenas Prácticas Clínicas (BPC):

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

Justificación	BPC
Dado que el manejo de la NL es individualizado, se consideró importante mencionar que en casos especiales se puede revalorar la decisión y considerar optar por el uso de TAC o CYC endovenosa, ambos en combinación con GC como terapia inicial. Esto en base a lo mencionado en la literatura y otras GPC (1, 4, 9, 19).	En adultos con NL clase III a IV , para elegir iniciar con TAC o CYC endovenosa considerar: contraindicaciones para el uso de alguno de estos fármacos, deseo de embarazo (preferir TAC), presencia de deterioro de la función renal (preferir CYC endovenosa), y otras manifestaciones lúpicas que orienten la decisión.
El GEG consideró indicar el rango de dosis y el tiempo de duración de la terapia cuando se inicie la fase de inducción brindando TAC más GC en base a lo utilizado en los ECA que sirvieron de cuerpo de evidencia y a lo enunciado en otras GPC (9, 19). Además, cuando sea posible, considere dosar los niveles séricos de TAC con el fin de detectar los niveles séricos terapéuticos y prevenir la nefrotoxicidad.	Considerar lo siguiente respecto a la dosis de TAC: <ul style="list-style-type: none"> • TAC: 0.05-0.15 mg/kg/día vía oral dividido en dos dosis durante seis meses. • Si es posible, dosar los niveles séricos de TAC para alcanzar una concentración de 6-10 ng/mL en el primer y segundo mes, y de 4-8 ng/mL en los meses restantes.
El GEG consideró importante mencionar que en casos especiales se puede revalorar la decisión y considerar brindar TAC más GC como terapia inicial. Estos escenarios fueron propuestos en base a lo mencionado en la literatura y otras GPC (1, 4, 9, 19).	En adultos con NL clase III a V se podría considerar el uso de TAC en lugar de MMF en casos especiales: cuando MMF este contraindicado, cuando el riesgo de herpes zoster implique consecuencias importantes para el paciente o para la continuidad del tratamiento, y/o cuando presencia de otras manifestaciones lúpicas hagan revalorar esta decisión.

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

Introducción

Otra de las nuevas alternativas terapéuticas propuestas para iniciar la fase de inducción es el uso de tacrolimus (TAC) más micofenolato mofetilo (MMF) en combinación con glucocorticoides (GC), también llamada terapia *multitarget* (1, 9). Esta terapia ha sido utilizada con anterioridad para la prevención del rechazo de órganos trasplantados considerando que probablemente la combinación de dos fármacos inmunosupresores con diferentes mecanismos de acción propuestos permitiría potenciar la eficacia inmunosupresora, y al administrarlos a menores dosis se podría disminuir el riesgo de eventos adversos (56, 57).

Debido a la incertidumbre sobre los beneficios y daños de la terapia *multitarget* en comparación al manejo convencional para NL, se decidió plantear esta pregunta en los dos subgrupos de pacientes: clase III a IV y clase V, por las razones previamente mencionadas.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
5.1	Adultos con nefritis lúpica clase III a IV no refractarios, en fase de inducción	TAC más MMF (terapia <i>multitarget</i>) más GC / CYC endovenosa más GC	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Falla renal (estadio G5) • Respuesta renal completa o parcial • Respuesta renal completa • Respuesta renal parcial • Recaída renal • Función renal estable • Actividad de la enfermedad • Duplicación de la creatinina sérica
5.2	Adultos con nefritis lúpica clase V no refractarios, en fase de inducción	TAC más MMF (terapia <i>multitarget</i>) más GC / CYC endovenosa más GC	<ul style="list-style-type: none"> • Infección de cualquier tipo • Infección por virus Herpes Zoster • Falla ovárica • Irregularidad menstrual • Leucopenia • Hipertensión arterial • Alopecia • Eventos adversos gastrointestinales

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**).

PICO 5.1: Adultos con NL clase III a IV no refractarios, en fase de inducción.

Se encontraron ocho RS publicadas como artículos científicos: Kraaij 2016 (58), Hannah 2016 (41), Palmer 2017 (59), Deng 2018 (60), Tunncliffe 2018 (26), Thong 2019 (36), Zhou 2019 (b)(52), Zhou 2019 (a)(61). 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
Zhou 2019 (a)	4/16	Octubre 2018	8 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta renal parcial o completa • Respuesta renal completa • Actividad de la enfermedad • Infección por virus Herpes Zoster • Leucopenia • Hipertensión arterial • Irregularidad menstrual • Alopecia • Eventos adversos gastrointestinales
Zhou 2019 (b)	4/16	Julio 2018	2 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta renal parcial o completa • Respuesta renal completa • Infección por virus de Herpes Zoster • Leucopenia • Hipertensión arterial • Irregularidad menstrual • Alopecia • Eventos adversos gastrointestinales
Thong 2019	5/16	Diciembre 2016	2 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Infección de cualquier tipo
Tunncliffe 2018	15/16	Marzo 2018	2 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Respuesta renal completa • Respuesta renal parcial • Función renal estable • Duplicación de la creatinina • Infección de cualquier tipo • Infección por virus de Herpes Zoster • Irregularidad menstrual • Falla ovárica • Eventos adversos gastrointestinales
Deng 2018	8/16	Mayo 2017	8 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta renal completa • Leucopenia • Irregularidad menstrual • Infección de cualquier tipo • Alopecia • Hipertensión arterial • Eventos adversos gastrointestinales
Palmer	13/16	Julio	2 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad

2017		2016		<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta renal completa • Duplicación de la creatinina • Infección de cualquier tipo • Infección por virus de Herpes Zoster • Falla ovárica • Leucopenia • Alopecia
Hannah 2016	4/16	Junio 2015	2 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta renal completa o parcial • Respuesta renal completa
Kraaij 2016	3/16	No menciona	2 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta renal completa o parcial • Respuesta renal completa • Respuesta renal parcial • Infección de cualquier tipo • Duplicación de la creatinina sérica • Leucopenia

PICO 5.2: Adultos con NL clase V no refractarios, en fase de inducción.

Se encontró una RS publicada como artículo científico: Deng 2018 (60). A continuación, se resumen las características de la RS encontrada:

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
Deng 2018	8/16	Mayo 2017	3 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta renal completa • Leucopenia • Irregularidad menstrual • Infección de cualquier tipo • Alopecia • Hipertensión arterial • Eventos adversos gastrointestinales

Evidencia por cada desenlace:

PICO 5.1: Adultos con NL clase III a IV no refractarios, en fase de inducción.

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Mortalidad:
 - Para este desenlace se contó con dos RS: Palmer 2017 y 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 incluyó 2 ECA (n=402) con las siguientes características:
 - La **población** fueron pacientes con NL clase III a V (incluyendo clase V+III y V + IV). Los participantes eran de procedencia China, la mayoría fueron mujeres, y la edad más frecuente varió de 25.2 a 33.6 años.

- La **intervención** fue TAC (3 a 4 mg/día) más MMF (0.75 a 1 g/día) por vía oral durante 6 a 9 meses. Además, pulsos de metilprednisolona seguido de prednisona por vía oral.
 - El **comparador** fue CYC (0.5 a 1 g/m²/mes) por vía endovenosa durante 6 a 9 meses. Además, pulsos de metilprednisolona seguido de prednisona por vía oral.
 - El **desenlace** de mortalidad fue evaluado hasta los 6 a 9 meses de seguimiento.
 - Los autores no realizaron un MA debido a que no se registraron casos de mortalidad en ningún grupo.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que búsqueda fue reciente (marzo 2018).
- Falla renal (estadio G5):
 - Ninguna de las RS encontradas evaluó este desenlace.
- Respuesta renal completa o parcial:
 - Para este desenlace se contó con tres RS: Kraaij 2016, Hannah 2019, Zhou 2019(b), y Zhou 2019(a).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Zhou 2019(a)** debido a que realizó su búsqueda más recientemente, y la que incluyó el mayor número de estudios.
 - Para este desenlace, la RS realizó un MA de 8 ECA (n=no reportado) con las siguientes características:
 - La **población** fueron pacientes con nefritis lúpica clase III a V (incluyendo clase V+III y V + IV). Los participantes eran principalmente de procedencia China, la mayoría fueron mujeres, y la edad más frecuente varió de 25.2 a 35.8 años.
 - La **intervención** fue TAC (2 a 4 mg/día) más MMF (0.5 a 1 g/día) por vía oral durante 6 a 9 meses. Además, pulsos de metilprednisolona seguido de prednisona por vía oral.
 - El **comparador** fue CYC (0.5 a 1 g/m²/mes) por vía endovenosa durante 6 a 9 meses. Además, pulsos de metilprednisolona seguido de prednisona por vía oral.
 - El **desenlace** compuesto fue definido como la ocurrencia de respuesta renal completa (en la mayoría de los estudios definido como proteinuria < 0.4 g/24 h con sedimento urinario normal, albúmina sérica ≥ 35 g/L, creatinina sérica normal o no mayor a 15% de la creatinina basal) o parcial (en la mayoría de los estudios definido como reducción de 50% o más de la proteinuria y hematuria respecto al valor basal, albúmina sérica ≥ 30 g/L, y valor de creatinina sérica normal o no mayor a 25% el valor basal). El desenlace fue evaluado hasta 6 a 9 meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (octubre 2018).
- Respuesta renal completa:
 - Para este desenlace se contó con siete RS: Kraaij 2016, Hannah 2019, Palmer 2017, Deng 2018, Tunnicliffe 2018, Zhou 2019(b), y Zhou 2019(a).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Deng 2018**, debido a que fue una de las que incluyó el mayor número de estudios y utilizó métodos estadísticos más

- apropiados en comparación a otra RS con la misma cantidad de estudios (citar Zhou 2019).
- Para este desenlace, la RS realizó un MA de 8 ECA (n=801) con las siguientes características:
 - La **población** fueron pacientes con nefritis lúpica clase III a V (incluyendo clase V+III y V + IV). Los participantes eran principalmente de procedencia China, la mayoría fueron mujeres, y la edad más frecuente varió de 25.2 a 35.8 años.
 - La **intervención** fue TAC (2 a 4 mg/día) más MMF (0.5 a 1 g/día) por vía oral durante 6 a 9 meses. Además, pulsos de metilprednisolona seguido de prednisona por vía oral.
 - El **comparador** fue CYC (0.5 a 1 g/m²/mes) por vía endovenosa durante 6 a 9 meses. Además, pulsos de metilprednisolona seguido de prednisona por vía oral.
 - El **desenlace** tuvo definiciones variables entre los estudios. La definición más frecuente fue: proteinuria < 0.4 g/24 h con sedimento urinario normal, albúmina sérica ≥ 35 g/L, creatinina sérica normal o ≤ 15% de la creatinina basal. El desenlace fue evaluado hasta 6 a 9 meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que los estudios incluidos fueron los mismos que incluyó la RS de búsqueda más reciente (Zhou 2019 (a)).
 - Respuesta renal parcial:
 - Para este desenlace se contó con RS: Kraaij 2016, Tunncliffe 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tunncliffe 2018**, debido a que fue la de mayor calidad, y la que realizó su búsqueda más recientemente.
 - Para este desenlace, la RS realizó un MA de 2 ECA (n=402) con las siguientes características:
 - La **población** fueron pacientes con nefritis lúpica clase III a V (incluyendo clase V+III y V + IV). Los participantes eran de procedencia China, la mayoría fueron mujeres, y la edad más frecuente varió de 25.2 a 33.6 años.
 - La **intervención** fue TAC (3 a 4 mg/día) más MMF (0.75 a 1 g/día) por vía oral durante 6 a 9 meses. Además, pulsos de metilprednisolona seguido de prednisona por vía oral.
 - El **comparador** fue CYC (0.5 a 1 g/m²/mes) por vía endovenosa durante 6 a 9 meses. Además, pulsos de metilprednisolona seguido de prednisona por vía oral.
 - El **desenlace** tuvo definiciones variables entre los estudios. En uno de los estudios se definió como reducción ≥ 50% de la proteinuria y hematuria respecto al valor basal y proteinuria < 3.5 g/24h, albúmina sérica ≥ 30 g/L, y valor de creatinina sérica ≤ 25% el valor basal. En otro estudio varió que el valor de creatinina sérica fuera ≤ 25% el valor basal.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2018).
 - Recaída renal:
 - Ninguna de las RS encontradas evaluó este desenlace.
 - Función renal estable:

- Para este desenlace se contó con una RS: Tunncliffe 2018.
- Se decidió tomar como referencia la RS de **Tunncliffe 2018** debido a que fue la de mayor calidad y utilizó métodos estadísticos apropiados.
- Para este desenlace, la RS realizó un MA de 2 ECA (n=402) con las siguientes características:
 - La **población**, la **intervención** y el **comparador** fueron descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como incremento de la creatinina sérica < 20% del valor basal. El desenlace fue evaluado hasta 6 a 9 meses de seguimiento.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2018).
- Actividad de la enfermedad:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Zhou 2019(a).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Zhou 2019(a)** debido a que utilizó métodos estadísticos apropiados para este desenlace.
 - Para este desenlace, la RS realizó un MA de 2 ECA (n=no reportado). Con las siguientes características:
 - La **población** fueron pacientes con nefritis lúpica clase II a V (incluyendo clase V+III y V + IV). La RS no detalla otras características.
 - La **intervención** fue TAC (3 a 4 mg/día) más MMF (0.75 a 1 g/día) por vía oral durante 6 a 9 meses. Además, pulsos de metilprednisolona seguido de prednisona por vía oral.
 - El **comparador** fue CYC (0.5 a 1 g/m²/mes) por vía endovenosa durante 6 a 9 meses. Además, pulsos de metilprednisolona seguido de prednisona por vía oral.
 - El **desenlace** fue evaluado mediante el SLEDAI. El desenlace fue evaluado hasta 6 a 9 meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (octubre 2018).
- Duplicación de la creatinina sérica:
 - Para este desenlace se contó con tres RS: Kraaij 2016, Palmer 2017, y Tunncliffe 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tunncliffe 2018**, debido a que fue la de mayor calidad, y la que realizó su búsqueda más recientemente.
 - Para este desenlace, la RS realizó un MA de 2 ECA (n=402) 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 6 a 9 meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (marzo 2018).
- Infección de cualquier tipo:
 - Para este desenlace se contó con cinco RS: Kraaij 2016, Palmer 2017, Deng 2018, Tunncliffe 2018, y Thong 2019.

- Se decidió tomar como referencia la RS **Deng 2018** debido a que incluyó el mayor número de estudios.
- Para este desenlace, la RS realizó un MA de 7 ECA (n=745) con las siguientes características:
 - La **población**, la **intervención** y el **comparador** fueron descritos previamente.
 - El desenlace fue definido como la ocurrencia de cualquier tipo de infección (del tracto respiratorio superior e inferior, del tracto urinario, de piel, infección por Herpes Zoster, entre otros). El desenlace fue evaluado hasta 6 a 9 meses de seguimiento.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (mayo 2017).
- Infección por virus de Herpes Zoster:
 - Para este desenlace se contó con cuatro RS: Palmer 2017, Tunnicliffe 2018, Zhou 2019(b), y Zhou 2019(a).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tunnicliffe 2018** debido a que fue la de mayor calidad. Si bien la RS de Zhou 2019(a) incluyó más estudios, se decidió no elegirla por expresar los resultados mediante Odds Ratios, lo cual puede sobreestimar los efectos encontrados en comparación al uso de Razones de Riesgo. Además, los resultados de ambas RS fueron congruentes.
 - Para este desenlace, la RS realizó un MA de 2 ECA (n=402) con las siguientes características:
 - La **población**, la **intervención** y el **comparador** fueron descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como la ocurrencia de infección por virus de Herpes Zoster hasta 6 a 9 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 (octubre 2018).
- Falla ovárica:
 - Para este desenlace se contó con RS: Palmer 2017 y Tunnicliffe 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS **Tunnicliffe 2018**, debido a que fue la de mayor calidad y la que realizó su búsqueda más recientemente.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 1 ECA (n=34). Con las siguientes características:
 - La **población** fueron pacientes con nefritis lúpica clase V+IV. Los participantes fueron de procedencia China, la mayoría eran mujeres, y el promedio de edad fue de 25.2 y 30.6 años en los grupos intervención y control, respectivamente.
 - La **intervención** fue TAC (3 a 4 mg/día) más MMF (0.75 a 1 g/día) por vía oral durante 6 a 9 meses. Además, pulsos de metilprednisolona seguido de prednisona por vía oral.
 - El **comparador** fue CYC (0.5 a 1 g/m²/mes) por vía endovenosa durante 6 a 9 meses. Además, pulsos de metilprednisolona seguido de prednisona por vía oral.
 - El **desenlace** fue definido como el desarrollo de amenorrea “importante” hasta 6 a 9 meses de seguimiento.
 - Los autores no realizaron un MA dada la cantidad de estudios incluidos y la ausencia de casos de falla ovárica en ambos grupos.

- 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 cuatro RS: Deng 2018, Tunnicliffe 2018, Zhou 2019 (b), y Zhou 2019 (a).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Deng 2018** debido a que fue una de las 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 5 ECA (n=544) con las siguientes características:
 - La **población**, la **intervención** y el **comparador** fueron descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como la ocurrencia de periodos menstruales irregulares hasta 6 a 9 meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (mayo 2017).
- Leucopenia:
 - Para este desenlace se contó con cinco RS: Kraaij 2016, Palmer 2017, Deng 2018, Zhou 2019(b), y Zhou 2019(a).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Deng 2018** debido a que fue una de las 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 7 ECA (n=741) con las siguientes características:
 - La **población**, la **intervención** y el **comparador** fueron descritos previamente.
 - El desenlace fue definido como la ocurrencia de un conteo $< 4 \times 10^9$ células/L hasta 6 a 9 meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (mayo 2017).
- Hipertensión arterial:
 - Para este desenlace se contó con tres RS: Deng 2018, Zhou 2019(b), y Zhou 2019(a).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Deng 2018** debido a que fue una de las que incluyó el mayor número de estudios y expresó los efectos mediante medidas de asociación apropiadas.
 - Para este desenlace, la RS de realizó un MA de 5 ECA (n=597) con las siguientes características:
 - La **población**, la **intervención** y el **comparador** fueron descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como la ocurrencia de hipertensión arterial de reciente inicio hasta 6 a 9 meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (mayo 2017).
- Alopecia:
 - Para este desenlace se contó con cuatro RS: Palmer 2017, Deng 2018, Zhou 2019(b), y Zhou 2019(a).

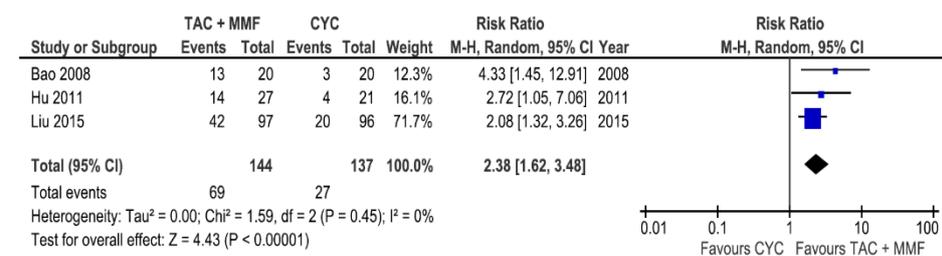
- Se decidió tomar como referencia la RS de **Deng 2018** debido a que fue una de las que incluyó el mayor número de estudios y expresó los efectos mediante medidas de asociación apropiadas.
- Para este desenlace, la RS realizó un MA de 7 ECA (n=740) con las siguientes características:
 - La **población**, la **intervención** y el **comparador** fueron descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como la ocurrencia de alopecia hasta 6 a 9 meses de seguimiento.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (mayo 2017).
- **Eventos adversos gastrointestinales:**
 - Para este desenlace se contó con cuatro RS: Deng 2018, Tunnicliffe 2018, Zhou 2019(b), y Zhou 2019(a).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Deng 2018** debido a que fue una de las que incluyó el mayor número de estudios y expresó los efectos mediante medidas de asociación apropiadas.
 - Para este desenlace, la RS de realizó un MA de 7 ECA (n=741) con las siguientes características:
 - La **población**, la **intervención** y el **comparador** fueron descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como la ocurrencia de náuseas y/o vómitos hasta 6 a 9 meses de seguimiento.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (mayo 2017).

PICO 5.2: Adultos con NL clase V no refractarios, en fase de inducción.

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- **Mortalidad:**
 - Para este desenlace se contó con una RS: Deng 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Deng 2018** debido a que realizó un análisis para el subgrupo de pacientes con nefritis lúpica clase V y expresó los efectos con medidas de asociación apropiadas.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 1 ECA (n=40). Con las siguientes características:
 - La **población** fueron pacientes con nefritis lúpica clase V+IV. Los participantes fueron de procedencia China, la mayoría eran mujeres, y la edad promedio fue de 27.2 y 30.6 años en el grupo intervención y comparador, respectivamente.
 - La **intervención** fue TAC (3 a 4 mg/día) más MMF (0.75 a 1 g/día) por vía oral durante 6 a 9 meses. Además, pulsos de metilprednisolona seguido de prednisona por vía oral.
 - El **comparador** fue CYC (0.5 a 1 g/m²/mes) por vía endovenosa durante 6 a 9 meses. Además, pulsos de metilprednisolona seguido de prednisona por vía oral.
 - El **desenlace** de mortalidad fue evaluado hasta 6 a 9 meses de seguimiento.

- Los autores no realizaron un MA debido a la cantidad de estudios incluidos. Además, no se registraron casos de mortalidad en ningún grupo.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (mayo 2017).
- Falla renal (estadio G5):
 - Ninguna de las RS encontradas evaluó este desenlace.
- Respuesta renal completa o parcial:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Deng 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Deng 2018** debido a que realizó un análisis para el subgrupo de pacientes con nefritis lúpica clase V y expresó los efectos con medidas de asociación apropiadas.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 1 ECA (n=40) con las siguientes características:
 - La **población** fueron adultos con NL clase V+IV de procedencia china. La mayoría fueron mujeres, y la edad más frecuente era 30.6 años aproximadamente.
 - La **intervención** y el **comparador** fueron descritos previamente.
 - El **desenlace** compuesto fue definido como la ocurrencia de respuesta renal completa (proteinuria < 0.4 g/24 h con sedimento urinario normal, albúmina sérica \geq 35 g/L, creatinina sérica normal o \leq 15% de la creatinina basal) o parcial (reducción \geq 50% de la proteinuria y hematuria respecto al valor basal y proteinuria < 3.5 g/24h, albúmina sérica \geq 30 g/L, y valor de creatinina sérica \leq 25% el valor basal). El desenlace fue evaluado hasta 6 a 9 meses de seguimiento.
 - Los autores no realizaron un MA debido a la cantidad de estudios incluidos.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (mayo 2017).
- Respuesta renal completa:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Deng 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Deng 2018** debido a que realizó un análisis para el subgrupo de pacientes con nefritis lúpica clase V y expresó los efectos con medidas de asociación apropiadas.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 3 ECA (n=281) con las siguientes características:
 - La **población** fueron pacientes con nefritis lúpica clase V (incluyendo clase V+III y V+IV).
 - La **intervención** y **comparador** fueron descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como proteinuria < 0.4 g/24 h con sedimento urinario normal, albúmina sérica \geq 35 g/L, creatinina sérica normal o \leq 15% de la creatinina basal.
 - Los autores realizaron un MA para cada subclase de paciente con nefritis lúpica: clase V, V+III, y V+IV. Sin embargo, el MA para pacientes con clase V tuvo intervalos de confianza con imprecisión muy seria. Con la finalidad de mejorar la precisión del intervalo de confianza y considerando que las poblaciones comparten características similares, se decidió realizar un nuevo MA en el cual se incluyan los efectos de las otras subclases. El nuevo MA se presenta a continuación:



- El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (mayo 2017).
- Respuesta renal parcial:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Deng 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Deng 2018** debido a que realizó un análisis para el subgrupo de pacientes con nefritis lúpica clase V y expresó los efectos con medidas de asociación apropiadas.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 1 ECA (n=40) con las siguientes características:
 - La **población**, la **intervención** y el **comparador** fueron descritos previamente.
 - El **desenlace** fue definido como reducción $\geq 50\%$ de la proteinuria y hematuria respecto al valor basal y proteinuria < 3.5 g/24h, albúmina sérica ≥ 30 g/L, y valor de creatinina sérica $\leq 25\%$ el valor basal.
 - Los autores no realizaron un MA debido a la cantidad de estudios incluidos.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (mayo 2017).
- Recaída renal:
 - Ninguna de las RS encontradas evaluó este desenlace.
- Función renal estable:
 - Ninguna de las RS encontradas evaluó este desenlace.
- Actividad de la enfermedad:
 - Ninguna de las RS encontradas evaluó este desenlace.
- Duplicación de la creatinina sérica:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Deng 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Deng 2018** debido a que realizó un análisis para el subgrupo de pacientes con nefritis lúpica clase V y expresó los efectos con medidas de asociación apropiadas.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 1 ECA (n=40) con las siguientes características:
 - La **población**, la **intervención**, el **comparador**, y el **desenlace** fueron descritos previamente.
 - Los autores no realizaron un MA debido a la cantidad de estudios incluidos.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (mayo 2017).
- Infección de cualquier tipo:
 - Ninguna de las RS encontradas evaluó este desenlace.
- Infección por virus Herpes Zoster:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Deng 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Deng 2018** debido a que realizó un análisis para el subgrupo de pacientes con nefritis lúpica clase V y expresó los efectos con medidas de asociación apropiadas.

- Para este desenlace, la RS incluyó 1 ECA (n=40) con las siguientes características:
 - La **población**, la **intervención**, el **comparador**, y el **desenlace** fueron descritos previamente.
- Los autores no realizaron un MA debido a la cantidad de estudios incluidos.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (mayo 2017).
- Falla ovárica:
 - Ninguna de las RS encontradas evaluó este desenlace.
- Irregularidad menstrual:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Deng 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Deng 2018** debido a que realizó un análisis para el subgrupo de pacientes con nefritis lúpica clase V y expresó los efectos con medidas de asociación apropiadas.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 1 ECA (n=40) con las siguientes características:
 - La **población**, la **intervención**, el **comparador**, y el **desenlace** fueron descritos previamente.
 - Los autores no realizaron un MA debido a la cantidad de estudios incluidos.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (mayo 2017).
- Leucopenia:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Deng 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Deng 2018** debido a que realizó un análisis para el subgrupo de pacientes con nefritis lúpica clase V y expresó los efectos con medidas de asociación apropiadas.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 1 ECA (n=40) con las siguientes características:
 - La **población**, la **intervención**, el **comparador**, y el **desenlace** fueron descritos previamente.
 - Los autores no realizaron un MA debido a la cantidad de estudios incluidos.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (mayo 2017).
- Hipertensión arterial:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Deng 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Deng 2018** debido a que realizó un análisis para el subgrupo de pacientes con nefritis lúpica clase V y expresó los efectos con medidas de asociación apropiadas.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 1 ECA (n=40) con las siguientes características:
 - La **población**, la **intervención**, el **comparador**, y el **desenlace** fueron descritos previamente.
 - Los autores no realizaron un MA debido a la cantidad de estudios incluidos.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (mayo 2017).
- Alopecia:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Deng 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Deng 2018** debido a que realizó un análisis para el subgrupo de pacientes con nefritis lúpica clase V y expresó los efectos con medidas de asociación apropiadas.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 1 ECA (n=40) con las siguientes características:

- La **población**, la **intervención**, el **comparador**, y el **desenlace** fueron descritos previamente.
 - Los autores no realizaron un MA debido a la cantidad de estudios incluidos.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (mayo 2017).
 - Eventos adversos gastrointestinales:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Deng 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Deng 2018** debido a que realizó un análisis para el subgrupo de pacientes con nefritis lúpica clase V y expresó los efectos con medidas de asociación apropiadas.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 1 ECA (n=40) con las siguientes características:
 - La **población**, la **intervención**, el **comparador**, y el **desenlace** fueron descritos previamente.
 - Los autores no realizaron un MA debido a la cantidad de estudios incluidos.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (mayo 2017).

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

PICO 5.1: Adultos con NL clase III a IV no refractarios, en fase de inducción.

<p>Población: Adultos con nefritis lúpica clase III a IV no refractarios, en fase de inducción. Intervención: Tacrolimus (TAC) más Micofenolato Mofetilo (MMF) (terapia <i>multitarget</i>) + Glucocorticoides (GC) Comparador: Ciclofosfamida (CYC) endovenosa + Glucocorticoides (GC) Autores: Sergio Goicochea-Lugo Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad: RS de Tunnicliffe 2018 • Respuesta renal completa o parcial: RS de Zhou 2019 • Respuesta renal completa: RS de Deng 2018 • Respuesta renal parcial: RS de Tunnicliffe 2018 • Función renal estable: RS de Tunnicliffe 2018 • Actividad de la enfermedad: RS de Zhou 2019 (a) • Duplicación de la creatinina sérica: RS de Tunnicliffe 2018 • Infección de cualquier tipo: RS de Deng 2018 • Infección por virus herpes zoster: RS de Tunnicliffe 2018 • Falla ovárica: RS de Tunnicliffe 2018 • Irregularidad menstrual: RS de Deng 2018 • Leucopenia: RS de Deng 2018 • Alopecia: RS de Deng 2018 • Hipertensión arterial: RS de Deng 2018 • Eventos adversos gastrointestinales: RS de Deng 2018 							
Beneficios:							
Desenlaces (outcomes)	Nº, diseño estudio y participantes	Comparador: CYC + GC	Intervención: TAC + MMF + GC	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Mortalidad (seguimiento: 6-9 meses)	2 ECA (402)	0/201 (0%)	0/201 (0%)	NE	NE	NE	CRÍTICO
Respuesta renal completa o parcial (seguimiento: 6-9 meses)	8 ECA (NR)	NR	NR	OR: 4.06 (2.80 a 5.89)	NR	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE

Respuesta renal completa (seguimiento: 6-9 meses)	8 ECA (801)	107/395 (27.1%)	215/406 (53.0%)	RR: 1.94 (1.61 a 2.33)	255 más por 1000 (de 165 más a 360 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	CRÍTICO
Respuesta renal parcial (seguimiento: 6-9 meses)	2 ECA (402)	76/201 (37.8%)	76/201 (37.8%)	RR: 1.00 (0.78 a 1.28)	0 menos por 1000 (de 83 menos a 106 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{b,c}	IMPORTANTE
Función renal estable (seguimiento: 6-9 meses)	2 ECA (402)	57/201 (28.4%)	102/201 (50.7%)	RR: 1.78 (1.40 a 2.26)	221 más por 1000 (de 113 más a 357 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{b,c}	IMPORTANTE
Actividad de la enfermedad – SLEDAI (seguimiento: 6-9 meses)	2 ECA (NR)	Media: 5 a 8.32 puntos	Media: 3 a 6.56 puntos	-	DM: -1.91 puntos (de -2.51 a -1.30)	⊕⊕○○ BAJA ^{d,e}	CRÍTICO
Daños:							
Desenlaces (outcomes)	Nº, diseño estudio y participantes	Comparador: CYC + GC	Intervención: TAC + MMF + GC	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Duplicación de la creatinina sérica (seguimiento: 6-9 meses)	2 ECA (402)	1/201 (0.5%)	1/201 (0.5%)	RR: 0.98 (0.10 a 9.23)	0 menos por 1000 (de 4 menos a 41 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,e,f}	CRÍTICO
Infección de cualquier tipo (seguimiento: 6-9 meses)	7 ECA (745)	133/367 (36.2%)	125/378 (33.1%)	RR: 0.93 (0.78 a 1.11)	25 menos por 1000 (de 80 menos a 40 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE
Infección por virus Herpes Zoster (seguimiento: 6-9 meses)	2 ECA (402)	5/201 (2.5%)	4/201 (2.0%)	RR: 0.80 (0.22 a 2.94)	5 menos por 1000 (de 19 menos a 48 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{b,c}	IMPORTANTE
Falla ovárica (seguimiento: 6-9 meses)	1 ECA (34)	0/18 (0%)	0/16 (0%)	NE	NE	NE	CRÍTICO
Irregularidad menstrual (seguimiento: 6-9 meses)	5 ECA (544)	18/265 (6.8%)	6/279 (2.2%)	RR: 0.36 (0.16 a 0.84)	43 menos por 1000 (de 57 menos a 11 menos)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,e,f}	IMPORTANTE
Leucopenia (seguimiento: 6-9 meses)	7 ECA (741)	34/365 (9.3%)	11/376 (2.9%)	RR: 0.33 (0.18 a 0.63)	62 menos por 1000 (de 76 menos a 34 menos)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,e}	IMPORTANTE
Hipertensión arterial (seguimiento: 6-9 meses)	5 ECA (597)	6/293 (2.0%)	23/304 (7.6%)	RR: 3.14 (1.40 a 7.04)	44 más por 1000 (de 8 más a 124 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,e}	IMPORTANTE
Alopecia (seguimiento: 6-9 meses)	5 ECA (653)	21/321 (6.5%)	11/332 (3.3%)	RR: 0.52 (0.26 a 1.05)	31 menos por 1000 (de 48 menos a 3 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,e,f}	IMPORTANTE

Evento adverso gastrointestinal (seguimiento: 6-9 meses)	7 ECA (741)	82/365 (22.5%)	42/376 (11.2%)	RR: 0.51 (0.37 a 0.71)	110 menos por 1000 (de 142 menos a 65 menos)	⊕⊕○○○ BAJA ^{a,e}	IMPORTANTE
<p>DM: Diferencia de medias; ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado; IC: Intervalo de confianza; NE: No evaluable; OR: Razón de odds; RR: Razón de riesgo; SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Measure.</p> <p>Explicaciones de la certeza de evidencia:</p> <p>a. Se disminuyó un nivel de evidencia dado el riesgo de sesgo poco en la generación de la secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento y datos del desenlace incompletos en más de la mitad de los estudios.</p> <p>b. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta ya que los estudios incluyeron pacientes con clase V y sus variantes, la definición del desenlace fue variable entre algunos estudios, y no abordó principalmente población latinoamericana.</p> <p>c. Se disminuyó un nivel de evidencia dado el riesgo de sesgo poco claro en ocultamiento de la asignación (Bao 2008) y el alto riesgo de sesgo en datos del desenlace incompleto y reporte selectivo de resultados (Liu 2015).</p> <p>d. Se disminuyó un nivel de evidencia debido al riesgo de sesgo poco claro en la generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación en uno de los estudios, y reporte de datos incompletos del desenlace.</p> <p>e. Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta ya que los estudios incluyeron pacientes con clase V y sus variantes, y no se incluyó población latinoamericana.</p> <p>f. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión ya que el intervalo de confianza toma el punto de corte de 0.75.</p>							

PICO 5.2: Adultos con NL clase V no refractarios, en fase de inducción.

<p>Población: Adultos con nefritis lúpica clase V no refractarios, en fase de inducción.</p> <p>Intervención: Tacrolimus (TAC) más Micofenolato Mofetilo (MMF) (terapia <i>multitarget</i>) + Glucocorticoides (GC)</p> <p>Comparador: Ciclofosfamida (CYC) endovenosa + Glucocorticoides (GC)</p> <p>Autores: Sergio Goicochea-Lugo</p> <p>Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad: ECA de Bao 2008, incluido en la RS de Deng 2018 • Respuesta renal completa o parcial: ECA de Bao 2008, incluido en la RS de Deng 2018 • Respuesta renal completa: MA de elaboración propia con los ECA de Bao 2008, Hu 2011, y Liu 2015, incluidos en la RS de Deng 2018 • Respuesta renal parcial: ECA de Bao 2008, incluido en la RS de Deng 2018 • Duplicación de la creatinina sérica: ECA de Bao 2008, incluido en la RS de Deng 2018 • Infección por virus herpes zoster: ECA de Bao 2008, incluido en la RS de Deng 2018 • Irregularidad menstrual: ECA de Bao 2008, incluido en la RS de Deng 2018 • Leucopenia: ECA de Bao 2008, incluido en la RS de Deng 2018 • Hipertensión arterial: ECA de Bao 2008, incluido en la RS de Deng 2018 • Alopecia: ECA de Bao 2008, incluido en la RS de Deng 2018 • Eventos adversos gastrointestinales: ECA de Bao 2008, incluido en la RS de Deng 2018 							
Beneficios:							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Comparador: CYC + GC	Intervención: TAC + MMF + GC	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Mortalidad (seguimiento: 6-9 meses)	1 ECA (40)	0/20 (0%)	0/20 (0%)	NE	NE	NE	CRÍTICO
Respuesta renal completa o parcial (seguimiento: 6-9 meses)	1 ECA (40)	9/20 (45%)	18/20 (90%)	RR: 2.00 (1.21 a 3.32)	450 más por 1000 (de 94 más a 1000 más)	⊕○○○○ MUY BAJA ^{a,b}	IMPORTANTE
Respuesta renal completa (seguimiento: 6-9 meses)	3 ECA (281)	27/137 (19.7%)	69/144 (47.9%)	RR: 2.38 (1.62 a 3.48)	272 más por 1000 (de 122 más a 489 más)	⊕⊕○○○ BAJA ^{c,d}	CRITICO
Respuesta renal parcial (seguimiento: 6-9 meses)	1 ECA (40)	8/20 (40%)	8/20 (40%)	RR: 1.00 (0.47 a 2.14)	0 menos por 1000 (de 212 menos a 456 más)	⊕○○○○ MUY BAJA ^{a,e}	IMPORTANTE
Daños:							

Desenlaces (outcomes)	Nº, diseño estudio y participantes	Comparador: CYC + GC	Intervención: TAC + MMF + GC	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Duplicación de la creatinina sérica (seguimiento: 6-9 meses)	1 ECA (40)	0/20 (0%)	1/20 (5%)	▪ Un paciente tuvo incremento >30% de la creatinina sérica en el grupo de TAC + MMF pero esto fue atribuido a fallas en el tratamiento y no por el uso de TAC.		⊕○○○ MUY BAJA ^{a,e}	CRÍTICO
Infección por virus Herpes Zoster (seguimiento: 6-9 meses)	1 ECA (40)	1/20 (5%)	1/20 (5%)	RR: 1.00 (0.07 a 14.90)	0 menos por 1000 (de 47 menos a 695 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,e}	IMPORTANTE
Irregularidad menstrual (seguimiento: 6-9 meses)	1 ECA (40)	4/20 (20%)	1/20 (5%)	RR: 0.25 (0.03 a 2.05)	150 menos por 1000 (de 194 menos a 210 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,e}	IMPORTANTE
Leucopenia (seguimiento: 6-9 meses)	1 ECA (40)	4/20 (20%)	2/20 (10%)	RR: 0.50 (0.10 a 2.43)	100 menos por 1000 (de 180 menos a 286 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,e}	IMPORTANTE
Hipertensión arterial (seguimiento: 6-9 meses)	1 ECA (40)	0/20 (0%)	3/20 (15%)	RR: 7.00 (0.38 a 127.32)	0 menos por 1000 (NE)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,e}	IMPORTANTE
Alopecia (seguimiento: 6-9 meses)	1 ECA (40)	4/20 (20%)	1/20 (5%)	RR: 0.25 (0.03 a 2.05)	150 menos por 1000 (de 194 menos a 210 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,e}	IMPORTANTE
Evento adverso gastrointestinal (seguimiento: 6-9 meses)	1 ECA (40)	7/20 (35%)	2/20 (10%)	RR: 0.29 (0.07 a 1.21)	248 menos por 1000 (de 325 menos a 73 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,e}	IMPORTANTE

DM: Diferencia de medias; **ECA:** Ensayo Clínico Aleatorizado; **IC:** Intervalo de confianza; **NE:** No estimable; **RR:** Razón de riesgo.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- Se disminuyó un nivel de evidencia dado el riesgo de sesgo poco en el ocultamiento de la asignación.
- Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión muy seria ya que el intervalo de confianza incluye el punto de corte de 1.25, y la poca cantidad de eventos como de participantes.
- Se disminuyó un nivel de evidencia dado el riesgo de sesgo poco claro en ocultamiento de la asignación (Bao 2008) y el alto riesgo de sesgo en datos del desenlace incompleto y reporte selectivo de resultados (Liu 2015).
- Se disminuyó un nivel de evidencia por evidencia indirecta ya que los estudios incluyeron pacientes con clase V y sus variantes, la definición del desenlace fue variable entre algunos estudios, y no se incluyó población latinoamericana.
- Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión muy seria ya que el intervalo de confianza incluye los puntos de corte de 0.75 y 1.25.

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

PICO 5.1: Adultos con NL clase III a IV no refractarios, en fase de inducción.

Presentación:

Pregunta 5.1: En adultos con nefritis lúpica (NL) clase III a IV no refractarios, ¿se debería brindar terapia combinada de tacrolimus (TAC) más micofenolato mofetilo (MMF) [terapia multitarget] en lugar de monoterapia con ciclofosfamida (CYC) endovenosa como terapia inicial de la fase de inducción?

Población:	Adultos con nefritis lúpica clase III a IV no refractarios en fase de inducción
Intervenciones a comparar:	Intervención: Tacrolimus (TAC) + micofenolato mofetilo (MMF) + Glucocorticoides (GC) Comparador: Ciclofosfamida (CYC) endovenosa + Glucocorticoides (GC)
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Falla renal (estadio G5) • Respuesta renal completa o parcial • Respuesta renal completa • Respuesta renal parcial • Recaída renal • Función renal estable • Actividad de la enfermedad • Duplicación de la creatinina sérica • Infección de cualquier tipo • Infección por virus Herpes Zoster • Falla ovárica • Irregularidad menstrual • Leucopenia • Hipertensión arterial • Alopecia • Eventos adversos gastrointestinales
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
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequeño <input checked="" type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	
	Mortalidad (seguimiento: 6-9 meses)	2 ECA (402)	NE	NE	Si brindamos TAC más MMF a 1000 personas en lugar de brindar CYC endovenosa, posiblemente causaríamos 255 casos más de respuesta renal completa (IC95%: +165 a +360), 221 casos más de mantención de la función renal estable (IC95%: +113 a +357), evitaríamos 62 casos de leucopenia (IC95%: -34 a -76), y 110 casos de eventos adversos gastrointestinales (IC95%: -65 a -142). Además, posiblemente evitaríamos 43 casos de irregularidad menstrual (IC95%: -11 a -57) pero esto es incierto. En contraste, posiblemente no modificaríamos la respuesta renal parcial y si bien posiblemente disminuya el puntaje de actividad de la enfermedad, esto no fue clínicamente importante basado en un punto de corte de -4.0 (62). La evidencia proveniente de ECA encontrada al momento no permitió determinar los efectos sobre la mortalidad. Los beneficios se consideraron moderados (puesto que el tamaño del efecto sobre la de respuesta renal completa y función renal estable se consideró importante, y el tamaño de los efectos sobre el desarrollo de irregularidad menstrual, leucopenia, y eventos
	Respuesta renal completa o parcial (seguimiento: 6-9 meses)	8 ECA (NR)	OR: 4.06 (2.80 a 5.89)	NR	
	Respuesta renal completa (seguimiento: 6-9 meses)	8 ECA (801)	RR: 1.94 (1.61 a 2.33)	255 más por 1000 (de 165 más a 360 más)	
	Respuesta renal parcial (seguimiento: 6-9 meses)	2 ECA (402)	RR: 1.00 (0.78 a 1.28)	0 menos por 1000 (de 83 menos a 106 más)	
	Función renal estable (seguimiento: 6-9 meses)	2 ECA (402)	RR: 1.78 (1.40 a 2.26)	221 más por 1000 (de 113 más a 357 más)	
	Actividad de la enfermedad – SLEDAI (seguimiento: 6-9 meses)	2 ECA (NR)	-	DM: -1.91 puntos (de -2.51 a -1.30)	

	Irregularidad menstrual (seguimiento: 6-9 meses)	5 ECA (544)	RR: 0.36 (0.16 a 0.84)	43 menos por 1000 (de 57 menos a 11 menos)	adversos gastrointestinales no serían despreciables).
	Leucopenia (seguimiento: 6-9 meses)	7 ECA (741)	RR: 0.33 (0.18 a 0.63)	62 menos por 1000 (de 76 menos a 34 menos)	
	Evento adverso gastrointestinal (seguimiento: 6-9 meses)	7 ECA (741)	RR: 0.51 (0.37 a 0.71)	110 menos por 1000 (de 142 menos a 65 menos)	
Daños:					
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderado <input checked="" type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	<p>Si brindamos TAC más MMF a 1000 personas en lugar de brindar CYC endovenosa, posiblemente causemos 44 casos más de hipertensión arterial (IC95%: +8 a +124). En contraste, posiblemente no modificaríamos el riesgo de infección de cualquier tipo, infección por virus de Herpes Zoster e hipertensión arterial. Además, posiblemente no modificaríamos el riesgo de duplicación de la creatinina sérica y alopecia pero esto es incierto.</p> <p>La evidencia proveniente de ECA encontrada al momento no permitió determinar los efectos sobre la falla ovárica.</p> <p>Los daños se consideraron pequeños (puesto que el tamaño del efecto sobre la hipertensión arterial se consideró no importante y, en caso ocurriera, sería manejable).</p>
	Duplicación de la creatinina sérica (seguimiento: 6-9 meses)	2 ECA	RR: 0.98 (0.10 a 9.23)	0 menos por 1000 (de 4 menos a 41 más)	
	Infección de cualquier tipo (seguimiento: 6-9 meses)	7 ECA	RR: 0.93 (0.78 a 1.11)	25 menos por 1000 (de 80 menos a 40 más)	
	Infección por virus Herpes Zoster (seguimiento: 6-9 meses)	2 ECA	RR: 0.80 (0.22 a 2.94)	5 menos por 1000 (de 19 menos a 48 más)	
	Falla ovárica (seguimiento: 6-9 meses)	1 ECA	NE	NE	
	Hipertensión arterial (seguimiento: 6-9 meses)	5 ECA	RR: 3.14 (1.40 a 7.04)	44 más por 1000 (de 8 más a 124 más)	
	Alopecia (seguimiento: 6-9 meses)	5 ECA	RR: 0.52 (0.26 a 1.05)	31 menos por 1000 (de 48 menos a 3 más)	
Certeza de la evidencia:					
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?					
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales	
<input type="radio"/> Muy baja <input checked="" type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> No se evaluaron estudios	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia	Se decidió que la certeza general de evidencia sea la del desenlace crítico respuesta renal completa, puesto que dicho desenlace guio la decisión (certeza de evidencia baja).	
	Mortalidad (seguimiento: 6-9 meses)	NE	CRÍTICO		
	Respuesta renal completa o parcial (seguimiento: 6-9 meses)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE		
	Respuesta renal completa (seguimiento: 6-9 meses)	⊕⊕○○ BAJA	CRITICO		
Respuesta renal parcial (seguimiento: 6-9 meses)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE			

	Función renal estable (seguimiento: 6-9 meses)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE	
	Actividad de la enfermedad – SLEDAI (seguimiento: 6-9 meses)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO	
	Duplicación de la creatinina sérica (seguimiento: 6-9 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
	Infección de cualquier tipo (seguimiento: 6-9 meses)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE	
	Infección por virus Herpes Zoster (seguimiento: 6-9 meses)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE	
	Falla ovárica (seguimiento: 6-9 meses)	NE	CRÍTICO	
	Irregularidad menstrual (seguimiento: 6-9 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
	Leucopenia (seguimiento: 6-9 meses)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE	
	Hipertensión arterial (seguimiento: 6-9 meses)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE	
	Alopecia (seguimiento: 6-9 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
	Evento adverso gastrointestinal (seguimiento: 6-9 meses)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE	
Desenlaces importantes para los pacientes:				
¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?				
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales	
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí			No se evaluaron desenlaces importantes para los pacientes como mortalidad, calidad de vida, progresión a la falla renal (estadio G5), y falla ovárica. Sin embargo, se evaluaron otros desenlaces críticos como la respuesta renal completa, actividad de la enfermedad, y duplicación de la creatinina sérica.	
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	
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce			Considerando los beneficios, los daños, los desenlaces importantes para los pacientes evaluados, y la certeza de evidencia, el GEG consideró que el balance probablemente favorezca al uso de TAC más MMF más GC en lugar de CYC endovenosa 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	

<ul style="list-style-type: none"> ○ Costos elevados ○ Costos moderados ○ Intervención y comparador cuestan similar ● Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce 	<p>Gastos de la intervención frente al comparador:</p> <p>A. Terapia multitarget Costo del tratamiento por persona: S/. 1080</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tacrolimus 1 mg capsula (S/. 0.8 por unidad) <ul style="list-style-type: none"> ● Dosis: TAC 3-4 mg diario x 6 meses ● Total tratamiento = S/. 576 ▪ Micofenolato mofetilo 500 mg tab (s/. 0.70 por unidad) <ul style="list-style-type: none"> ● Dosis: MMF 2g diario x 6 meses ● Total tratamiento = S/. 504 <p>B. Ciclofosfamida endovenosa Costo del tratamiento por persona: S/. 2376</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ciclofosfamida 1 g IV amp (s/. 23.00 por unidad) <ul style="list-style-type: none"> ● Dosis: CYC 0.5 a 1 g/m² (1.82 m² de superficie corporal para una persona de 70 kg) mensual x 6 meses ● Total tratamiento = S/. 276 ▪ Costo adicional: dispositivos médicos + hospitalización para su aplicación = S/. 2100 	<p>El uso de TAC más MMF sería menos costoso que el uso de CYC endovenosa. Por ello, se consideró que podría generar ahorros moderados.</p>
<p>Equidad:</p>		
<p>¿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)</p>		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduce la equidad ○ Probablemente reduce la equidad ● Probablemente no tenga impacto en la equidad ○ Probablemente incrementa la equidad ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>Considerando que los servicios de trasplante que utilizan TAC y MMF mantengan la disponibilidad de dichos fármacos y que también esté disponible en centros de otras regiones acorde a la carga de pacientes que los requieran, brindar TAC más MMF más GC probablemente no tenga impacto en la equidad.</p>
<p>Aceptabilidad:</p>		
<p>Luego de conocer los beneficios y daños, ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?</p>		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ● Varía ○ Se desconoce 		<p>Personal de salud: Probablemente la mayoría del personal de salud aceptaría brindar TAC más MMF más GC en lugar de CYC endovenosa. Sin embargo, dado que el manejo de la NL es individualizado, otro grupo de profesionales podría estar de acuerdo con iniciar brindando CYC teniendo en cuenta las contraindicaciones, presencia de deterioro de la función renal y otras manifestaciones lúpicas que orienten a iniciar la inducción con CYC endovenosa.</p> <p>Pacientes: La aceptabilidad por parte de los pacientes podría ser variable dado que algunos podrían tener mayor adherencia al uso de TAC y MMF (5 a 10 tabletas diarias), otros preferirían el uso de CYC endovenosa (una aplicación mensual), y no todos valorarían los potenciales daños de la misma manera.</p>
<p>Factibilidad:</p>		
<p>¿La intervención es factible de implementar?</p>		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales

<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>El seguro social cuenta con TAC, MMF y CYC endovenosa en el peticionario. 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.</p>
--	--	--

PICO 5.2: Adultos con NL clase V no refractarios, en fase de inducción.

Presentación:

Pregunta 5.2: En adultos con nefritis lúpica (NL) clase V no refractarios, ¿se debería brindar terapia combinada de tacrolimus (TAC) más micofenolato mofetilo (MMF) [terapia multitarget] en lugar de monoterapia con ciclofosfamida (CYC) endovenosa como terapia inicial de la fase de inducción?	
Población:	Adultos con nefritis lúpica clase V no refractarios en fase de inducción
Intervenciones a comparar:	Intervención: Tacrolimus (TAC) + micofenolato mofetilo (MMF) + Glucocorticoides (GC) Comparador: Ciclofosfamida (CYC) endovenosa + Glucocorticoides (GC)
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Falla renal (estadio G5) • Respuesta renal completa o parcial • Respuesta renal completa • Respuesta renal parcial • Recaída renal • Función renal estable • Actividad de la enfermedad • Duplicación de la creatinina sérica • Infección de cualquier tipo • Infección por virus Herpes Zoster • Falla ovárica • Irregularidad menstrual • Leucopenia • Hipertensión arterial • Alopecia • Eventos adversos gastrointestinales
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
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Pequeño ● Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce 	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	<p>Si brindamos TAC más MMF a 1000 personas en lugar de brindar CYC endovenosa, posiblemente causaríamos 272 casos más de respuesta renal completa (IC95%: +122 a +486). En contraste, posiblemente no modifiquemos la respuesta renal parcial pero esto es incierto.</p> <p>La evidencia proveniente de ECA encontrada al momento no permitió determinar los efectos sobre la mortalidad, falla renal,</p>
	Mortalidad (seguimiento: 6-9 meses)	1 ECA (40)	NE	NE	

	Respuesta renal completa o parcial (<i>seguimiento: 6-9 meses</i>) 1 ECA (40) RR: 2.00 (1.21 a 3.32) 450 más por 1000 (de 94 más a 1000 más)			recaída renal, función renal estable, y actividad de la enfermedad. Los beneficios se consideraron moderados (puesto que el tamaño del efecto sobre la de respuesta renal completa se consideró importante).
	Respuesta renal completa (<i>seguimiento: 6-9 meses</i>) 3 ECA (281) RR: 2.38 (1.62 a 3.48) 272 más por 1000 (de 122 más a 489 más)			
	Respuesta renal parcial (<i>seguimiento: 6-9 meses</i>) 1 ECA (40) RR: 1.00 (0.47 a 2.14) 0 menos por 1000 (de 212 menos a 456 más)			
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%)
	Duplicación de la creatinina sérica (<i>seguimiento: 6-9 meses</i>)	1 ECA (40)	■ Un paciente tuvo incremento >30% de la creatinina sérica en el grupo de TAC + MMF pero esto fue atribuido a fallas en el tratamiento y no por el uso de TAC.	
	Infección por virus Herpes Zoster (<i>seguimiento: 6-9 meses</i>)	1 ECA (40)	RR: 0.25 (0.03 a 2.05)	150 menos por 1000 (de 194 menos a 210 más)
	Irregularidad menstrual (<i>seguimiento: 6-9 meses</i>)	1 ECA (40)	RR: 0.50 (0.10 a 2.43)	100 menos por 1000 (de 180 menos a 286 más)
	Leucopenia (<i>seguimiento: 6-9 meses</i>)	1 ECA (40)	RR: 0.25 (0.03 a 2.05)	150 menos por 1000 (de 194 menos a 210 más)
	Hipertensión arterial (<i>seguimiento: 6-9 meses</i>)	1 ECA (40)	RR: 7.00 (0.38 a 127.32)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 más)
	Alopecia (<i>seguimiento: 6-9 meses</i>)	1 ECA (40)	RR: 0.25 (0.03 a 2.05)	150 menos por 1000 (de 194 menos a 210 más)
	Evento adverso gastrointestinal (<i>seguimiento: 6-9 meses</i>)	1 ECA (40)	RR: 0.29 (0.07 a 1.21)	248 menos por 1000 (de 325 menos a 73 más)
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)	Certeza	Importancia	
	Mortalidad (<i>seguimiento: 6-9 meses</i>)	NE	CRÍTICO	Se decidió que la certeza general de evidencia sea la del desenlace crítico respuesta renal completa, puesto que dicho desenlace guio la decisión (certeza de evidencia baja).

Respuesta renal completa o parcial (seguimiento: 6-9 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Respuesta renal completa (seguimiento: 6-9 meses)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Respuesta renal parcial (seguimiento: 6-9 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Duplicación de la creatinina sérica (seguimiento: 6-9 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Infección por virus Herpes Zoster (seguimiento: 6-9 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Irregularidad menstrual (seguimiento: 6-9 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Leucopenia (seguimiento: 6-9 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Hipertensión arterial (seguimiento: 6-9 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Alopecia (seguimiento: 6-9 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Evento adverso gastrointestinal (seguimiento: 6-9 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE

Desenlaces importantes para los pacientes:

¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí		No se evaluaron desenlaces importantes para los pacientes como mortalidad, falla renal, recaída renal, función renal estable, actividad de la enfermedad, y falla ovárica. Sin embargo se evaluaron otros desenlaces críticos como respuesta renal completa y duplicación de la creatinina sérica.

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
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Considerando los beneficios, los daños, los desenlaces importantes para los pacientes evaluados, y la certeza de evidencia, el GEG consideró que el balance probablemente favorezca al uso de TAC más MMF más GC en lugar de la CYC endovenosa 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
--------	-----------	-----------------------------

<ul style="list-style-type: none"> ○ Costos elevados ○ Costos moderados ○ Intervención y comparador cuestan similar ● Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce 	<p>Gastos de la intervención frente al comparador:</p> <p>A. Terapia multitarget Costo del tratamiento: S/. 1080</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Tacrolimus 1 mg capsula (S/. 0.8 por unidad) <ul style="list-style-type: none"> ● Dosis: TAC 3-4 mg diario x 6 meses ● Total tratamiento = S/. 576 ● Micofenolato mofetilo 500 mg tab (s/. 0.70 por unidad) <ul style="list-style-type: none"> ● Dosis: MMF 2g diario x 6 meses ● Total tratamiento = S/. 504 <p>B. Ciclofosfamida endovenosa Costo del tratamiento: S/. 2376</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ciclofosfamida 1 g IV amp (s/. 23.00 por unidad) <ul style="list-style-type: none"> ● Dosis: CYC endovenosa 0.5 a 1 g/m² (1.82 m² de superficie corporal para una persona de 70 kg) mensual x 6 meses ● Total tratamiento = S/. 276 ▪ Costo adicional: dispositivos médicos + hospitalización para su aplicación = S/. 2100 	<p>El uso de TAC más MMF sería menos costoso que el uso de CYC endovenosa. Por ello, se consideró que podría generar ahorros moderados.</p>
<p>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)</p>		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduce la equidad ○ Probablemente reduce la equidad ● Probablemente no tenga impacto en la equidad ○ Probablemente incrementa la equidad ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>Considerando que los servicios de trasplante que utilizan TAC y MMF mantengan la disponibilidad de dichos fármacos y que también esté disponible en centros de otras regiones acorde a la carga de pacientes que los requieran, brindar TAC más MMF más GC probablemente no tenga impacto en la equidad.</p>
<p>Aceptabilidad: ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?</p>		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ● Varía ○ Se desconoce 		<p>Personal de salud: Probablemente la mayoría del personal de salud aceptaría brindar TAC más MMF más GC en lugar de CYC endovenosa. Sin embargo, dado que el manejo de la NL es individualizado, otro grupo de profesionales podría estar de acuerdo con iniciar brindando CYC endovenosa teniendo en cuenta las contraindicaciones, presencia de deterioro de la función renal y otras manifestaciones lúpicas que orienten a iniciar la inducción con CYC endovenosa.</p> <p>Pacientes: La aceptabilidad por parte de los pacientes podría ser variable dado que algunos podrían tener mayor adherencia al uso de TAC y MMF (5 a 10 tabletas diarias), otros preferirían el uso de CYC endovenosa (una aplicación mensual), y no todos valorarían los potenciales daños de la misma manera.</p>
<p>Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?</p>		

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 		El seguro social cuenta con TAC, MMF y CYC endovenosa 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:

PICO 5.1: Adultos con NL clase III a IV no refractarios, en fase de inducción.

	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	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	

PICO 5.2: Adultos con NL clase V no refractarios, en fase de inducción.

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce

	JUICIOS						
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	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
<p>Dirección: En adultos con NL clase III a IV, los beneficios de brindar TAC más MMF más GC en lugar de CYC endovenosa más GC se consideraron moderados (puesto que el tamaño del efecto sobre la de respuesta renal completa y función renal estable se consideró importante, y el tamaño de los efectos sobre la leucopenia e irregularidad menstrual no serían despreciables) y los daños se consideraron pequeños (puesto que el tamaño del efecto sobre la hipertensión arterial no sería importante y, en caso ocurriera, sería manejable). Por ello, se emitió una recomendación a favor de la intervención.</p> <p>Fuerza: La certeza de evidencia fue baja, no se conocen los efectos de los desenlaces importantes para los pacientes como mortalidad o falla renal, la aceptabilidad de las terapias por</p>	<p>En adultos con NL clase III a IV no refractarios, sugerimos brindar -en combinación con glucocorticoides- TAC más MMF [terapia <i>multitarget</i>] en lugar de CYC endovenosa, como terapia inicial de la fase de inducción.</p> <p>Recomendación condicional a favor de la intervención Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)</p>

<p>parte de los pacientes podría ser variable, y no todos ellos valorarían los potenciales daños de la misma manera. Además, puede haber otras manifestaciones del lupus o contraindicaciones que orienten a iniciar la terapia con CYC endovenosa. Por ello, esta recomendación fue condicional.</p>	
<p>Dirección: En adultos con NL clase V, los beneficios de brindar TAC más MMF más GC en lugar de CYC endovenosa más GC se consideraron moderados (puesto que el tamaño del efecto sobre la de respuesta renal completa y función renal estable se consideró importante) y los daños se consideraron triviales (puesto que los riesgos posiblemente sean similares con el uso de ambas terapias y relativamente infrecuentes). Por ello, se emitió una recomendación a favor de la intervención.</p> <p>Fuerza: La certeza de evidencia fue baja, no se conocen los efectos de los desenlaces importantes para los pacientes como mortalidad, falla renal, recaída renal, función renal estable o falla ovárica, y la aceptabilidad de las terapias por parte de los pacientes podría ser variable. Además, puede haber otras manifestaciones del lupus o contraindicaciones que orienten a iniciar la terapia con CYC endovenosa. Por ello, esta recomendación fue condicional.</p>	<p>En adultos con NL clase V no refractarios, sugerimos brindar -en combinación con glucocorticoides- TAC más MMF [terapia <i>multitarget</i>] en lugar de CYC endovenosa, como terapia inicial de la fase de inducción.</p> <p>Recomendación condicional a favor de la intervención Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)</p>

Buenas Prácticas Clínicas (BPC):

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

Justificación	BPC
<p>El GEG consideró indicar el rango de dosis y el tiempo de duración de la terapia cuando se brinde TAC más MMF, en base a los rangos terapéuticos utilizados en los ECA que sirvieron de cuerpo de evidencia y a lo enunciado en otras GPC (9, 19).</p>	<p>Considerar las siguientes dosis de la terapia <i>multitarget</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TAC: 2-4 mg/día vía oral durante seis meses. • MMF: 0.5-1 g/día vía oral durante seis meses.
<p>Dado que el manejo de la NL es individualizado, en algunos casos especiales se podría considerar optar por iniciar brindando CYC endovenosa más GC. Estos escenarios fueron propuestos en base a lo mencionado en la literatura y otras GPC (1, 4, 9, 19).</p>	<p>En adultos con NL clase III a V se podría considerar el uso de CYC endovenosa en casos especiales: cuando TAC o MMF estén contraindicados, ante deterioro de la función renal, y/o presencia de otras manifestaciones lúpicas que hagan revalorar esta decisión.</p>

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	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • Recaída renal
Deng 2019	9/16	Octubre 2017	7 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • Recaída de la enfermedad
Singh 2016	8/16	Septiembre 2013	6/65 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos • Infección de cualquier tipo • Leucopenia • Recaída renal
Tian 2015	9/16	Junio 2012	4 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia renal
Maneiro 2014	8/16	Marzo 2013	5 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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: <ul style="list-style-type: none"> • 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 _{l,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:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Falla renal (estadio G 5) • Recaída renal • Eventos adversos gastrointestinales • Infección de cualquier tipo

	<ul style="list-style-type: none"> • 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
<input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	
	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)	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).
	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
<input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Pequeño <input checked="" type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	
	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)	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

Infección de cualquier tipo (seguimiento: 12 – 63 meses)	4 ECA (255)	RR: 0.61 (0.29 a 1.30)	223 menos por 1000 (de 407 menos a 172 más)	uso de ambas terapias y relativamente infrecuentes y/o manejables).
Infección por virus Herpes Zoster (seguimiento: 48 meses)	3 ECA (208)	RR: 0.75 (0.30 a 1.87)	27 menos por 1000 (de 75 menos a 94 más)	
Falla ovárica (seguimiento: 36 - 48 meses)	2 ECA (177)	RR: 1.30 (0.29 a 5.73)	11 más por 1000 (de 24 menos a 161 más)	
Alopecia (seguimiento: 36 - 48 meses)	3 ECA (412)	RR: 1.05 (0.51 a 2.15)	3 menos por 1000 (de 31 menos a 74 más)	
Eventos adversos gastrointestinales (seguimiento: 36 – 63 meses)	3 ECA (248)	RR: 1.45 (0.83 a 2.53)	62 más por 1000 (de 23 menos a 211 más)	

Certeza de la evidencia:

¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ● Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ No se evaluaron estudios 	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia	Entre los outcomes críticos, la menor certeza fue muy baja.
	Mortalidad (seguimiento: 12 -72 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
	Falla renal (estadio G5) (seguimiento: 36 – 72 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
	Recaída renal (seguimiento: 12 -72 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
	Duplicación de creatinina sérica (seguimiento: 36 – 72 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
	Infección de cualquier tipo (seguimiento: 12 – 63 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
	Infección por virus Herpes Zoster (seguimiento: 48 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
	Falla ovárica (seguimiento: 36 - 48 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
	Irregularidad menstrual (seguimiento: 12 – 63 meses)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE	
	Leucopenia (seguimiento: 12 – 63 meses)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE	
	Alopecia (seguimiento: 36 - 48 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
	Eventos adversos gastrointestinales (seguimiento: 36 – 63 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
Descontinuación del tratamiento (seguimiento: 36 – 63 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE		

Desenlaces importantes para los pacientes:

¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ 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 sí 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
<ul style="list-style-type: none"> ○ 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
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costos elevados ● Costos moderados ○ Intervención y comparador cuestan similar ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce 	<p>Gastos de la intervención frente al comparador:</p> <p>A. Micofenolato mofetilo Costo del tratamiento por persona: S/. 1800</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Micofenolato mofetilo 500 mg tab (S/. 0.70 por unidad) <ul style="list-style-type: none"> ● Dosis: MMF 2 – 3 g/día x 12 meses (6 tabletas al día aproximadamente) ● Total tratamiento: S/. 1800 <p>B. Azatioprina Costo de tratamiento por persona: S/. 302.4</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Azatioprina 50 mg tab (s/. 0.28 por unidad) <ul style="list-style-type: none"> ● 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
<ul style="list-style-type: none"> ○ 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

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input checked="" type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 		<p>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.</p> <p>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.</p>
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 	Evidencia	Consideraciones adicionales
		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
<p>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.</p> <p>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.</p>	<p>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.</p> <p>Recomendación condicional a favor de la intervención Certeza de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>

Buenas Prácticas Clínicas (BPC):

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

Justificación	BPC
<p>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).</p>	<p>Considerar las siguientes dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MMF: 1-2 g/día por vía oral durante tres a cinco años. • AZA: 1.5-2 mg/kg/día por vía oral durante tres a cinco años.
<p>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).</p>	<p>En adultos con NL <i>clase I a V</i> se podría considerar el uso de AZA en casos especiales: cuando se contemple el embarazo y/o el MMF esté contraindicado.</p>
<p>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).</p>	<p>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.</p>

VII. Priorización de recomendaciones trazadoras para evaluar la adherencia a la Guía de Práctica Clínica

Se priorizó la implementación y evaluación de los enunciados emitidos para evaluar la adherencia a la presente GPC, a las cuales se denominó recomendaciones trazadoras. Para decidir cuáles serían las recomendaciones trazadoras, el GEG tomó en cuenta el impacto clínico en el paciente, el impacto en el proceso de atención, los costos de implementación, y el tipo de enunciado emitido. La metodología y resultados se encuentran en el **Anexo N°6**. Finalmente, el GEG priorizó las siguientes recomendaciones trazadoras:

Recomendaciones trazadoras
<p>En adultos con NL clase III a IV no refractarios, sugerimos brindar -en combinación con glucocorticoides- MMF en lugar de CYC endovenosa, como terapia inicial de la fase de inducción.</p> <p>Recomendación condicional a favor de la intervención Certeza de evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)</p>
<p>En adultos con NL clase V no refractarios, sugerimos brindar -en combinación con glucocorticoides- MMF en lugar de CYC endovenosa, como terapia inicial de la fase de inducción.</p> <p>Recomendación condicional a favor de la intervención Certeza de evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>
<p>Considerar las siguientes dosis de inicio de GC orales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis medias: prednisona a 0.3-0.5 mg/kg/día o equivalentes. • Dosis altas: prednisona a 1 mg/kg/día o equivalentes. <p>Luego, disminuirla progresivamente hasta ≤ 5 mg/día o equivalentes, excepto cuando otras manifestaciones lúpicas requieran administrar dosis mayores.</p>
<p>En adultos con NL clase I a V no refractarios, se debe coadministrar antimaláricos (ej. hidroxicloroquina a dosis que no exceda los 5 mg/kg/día vía oral y disminuirla gradualmente) como parte del cuidado estándar durante las fases de inducción y mantenimiento, a menos que hubiera alguna contraindicación.</p>

VIII. Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica

La presente GPC tiene una vigencia de tres años. Al acercarse al fin de este período, se procederá a una revisión de la literatura para su actualización tomando en cuenta también si se dispone de nuevos fármacos aprobados para el manejo de esta condición en EsSalud, luego de la cual se decidirá si se actualiza la presente GPC o se procede a realizar una nueva versión, de acuerdo con la cantidad de evidencia nueva que se encuentre.

IX. Referencias

1. Anders HJ, Saxena R, Zhao MH, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. *Nature reviews Disease primers*. 2020;6(1):7.
2. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nature reviews Disease primers*. 2016;2:16039.
3. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney international*. 2004;65(2):521-30.
4. Pons-Estel BA, Bonfa E, Soriano ER, Cardiel MH, Izcovich A, Popoff F, et al. First Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus)-Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR). *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(11):1549-57.
5. Chen YE, Korbet SM, Katz RS, Schwartz MM, Lewis EJ. Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008;3(1):46-53.
6. Moroni G, Quaglini S, Gallelli B, Banfi G, Messa P, Ponticelli C. The long-term outcome of 93 patients with proliferative lupus nephritis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2007;22(9):2531-9.
7. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Canadian Medical Association Journal*. 2010;182(18):E839-E42.
8. Ministerio de Salud. Documento técnico: Metodología para la de documento técnico elaboración guías de practica clínica [Internet]. Lima, Perú: MINSa; 2015 [citado el 18 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/informes-publicaciones/314118-documento-tecnico-metodologia-para-la-elaboracion-de-guias-de-practica-clinica>.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney international*. 2021;100(4s):S1-s276.
10. Ministerio de sanidad servicios sociales e igualdad de España. Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico [Internet]. Madrid: Ministerio de sanidad; 2015 [citado el 30 de junio de 2021]. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_549_Lupus_SESCS_compl.pdf.
11. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj*. 2017;358:j4008.
12. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2011;343:d5928.
13. Wells G, Shea B, O'connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. *Ottawa (ON): Ottawa Hospital Research Institute*; 2009. Available in March. 2016.
14. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of internal medicine*. 2011;155(8):529-36.
15. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):726-35.

16. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *bmj*. 2016;353:i2016.
17. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *bmj*. 2016;353:i2089.
18. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):719-25.
19. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(6):713-23.
20. Reátegui-Sokolova C, Ugarte-Gil MF, Harvey GB, Wojdyla D, Pons-Estel GJ, Quintana R, et al. Predictors of renal damage in systemic lupus erythematosus patients: data from a multiethnic, multinational Latin American lupus cohort (GLADEL). *RMD open*. 2020;6(3).
21. Ugolini-Lopes MR, Seguro LPC, Castro MXF, Daffre D, Lopes AC, Borba EF, et al. Early proteinuria response: a valid real-life situation predictor of long-term lupus renal outcome in an ethnically diverse group with severe biopsy-proven nephritis? *Lupus science & medicine*. 2017;4(1):e000213.
22. Dall'Era M, Cisternas MG, Smilek DE, Straub L, Houssiau FA, Cervera R, et al. Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus Nephritis cohort. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2015;67(5):1305-13.
23. van Vollenhoven R, Voskuyl A, Bertsias G, Aranow C, Aringer M, Arnaud L, et al. A framework for remission in SLE: consensus findings from a large international task force on definitions of remission in SLE (DORIS). *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(3):554-61.
24. Klumb EM, Silva CA, Lanna CC, Sato EI, Borba EF, Brenol JC, et al. [Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis, management and treatment of lupus nephritis]. *Revista brasileira de reumatologia*. 2015;55(1):1-21.
25. Mejía-Vilet JM, Ayoub I. The Use of Glucocorticoids in Lupus Nephritis: New Pathways for an Old Drug. *Frontiers in medicine*. 2021;8:622225.
26. Tunnicliffe DJ, Palmer SC, Henderson L, Masson P, Craig JC, Tong A, et al. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018;6(6):Cd002922.
27. Bharati J, Rath M, Ramachandran R, Sharma A, Kumar V, Kohli HS, et al. Comparison of Two Steroid Regimens in Induction Therapy of Proliferative Lupus Nephritis: A Randomized Controlled Trial. *Indian journal of nephrology*. 2019;29(5):373-5.
28. Ruiz-Irastorza G, Danza A, Perales I, Villar I, Garcia M, Delgado S, et al. Prednisone in lupus nephritis: how much is enough? *Autoimmunity reviews*. 2014;13(2):206-14.
29. Barron KS, Person DA, Brewer EJ, Jr., Beale MG, Robson AM. Pulse methylprednisolone therapy in diffuse proliferative lupus nephritis. *The Journal of pediatrics*. 1982;101(1):137-41.
30. Mok CC, Cheung TT, Lo WH. Minimal mesangial lupus nephritis: a systematic review. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2010;39(3):181-9.
31. Badsha H, Kong KO, Lian TY, Chan SP, Edwards CJ, Chng HH. Low-dose pulse methylprednisolone for systemic lupus erythematosus flares is efficacious and has a decreased risk of infectious complications. *Lupus*. 2002;11(8):508-13.
32. Badsha H, Edwards CJ. Intravenous pulses of methylprednisolone for systemic lupus erythematosus. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2003;32(6):370-7.

33. Fasano S, Gabriele Falcone L, La Montagna G, Valentini G. AB0498 Low Dose Pulse IV Methylprednisolone as Induction Therapy for Lupus Nephritis: A Preliminary Study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(Suppl 2):971-2.
34. Orth SR, Ritz E. The nephrotic syndrome. *The New England journal of medicine*. 1998;338(17):1202-11.
35. Zhang H, Zhou M, Han X, Yang Y, Yu X. Mycophenolate mofetil in the treatment of Chinese patients with lupus nephritis: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine*. 2020;99(33):e21121.
36. Thong KM, Chan TM. Infectious complications in lupus nephritis treatment: a systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2019;28(3):334-46.
37. Tang KT, Tseng CH, Hsieh TY, Chen DY. Induction therapy for membranous lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. *International journal of rheumatic diseases*. 2018;21(6):1163-72.
38. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2009;20(5):1103-12.
39. Tian M, Song X, Dong L, Xin X, Dong J. Systematic evaluation of different doses of cyclophosphamide induction therapy for lupus nephritis. *Medicine*. 2017;96(51):e9408.
40. Bae SC, Lee YH. Comparative efficacy and safety of low-dose and high-dose cyclophosphamide as induction therapy for lupus nephritis: a network meta-analysis. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. 2019;78(5):467-73.
41. Hannah J, Casian A, D'Cruz D. Tacrolimus use in lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity reviews*. 2016;15(1):93-101.
42. Krens SD, Lassche G, Jansman FGA, Desar IME, Lankheet NAG, Burger DM, et al. Dose recommendations for anticancer drugs in patients with renal or hepatic impairment. *The Lancet Oncology*. 2019;20(4):e200-e7.
43. Haubitz M, Bohnenstengel F, Brunkhorst R, Schwab M, Hofmann U, Busse D. Cyclophosphamide pharmacokinetics and dose requirements in patients with renal insufficiency. *Kidney international*. 2002;61(4):1495-501.
44. Yoon KH. Efficacy and cytokine modulating effects of tacrolimus in systemic lupus erythematosus: a review. *Journal of biomedicine & biotechnology*. 2010;2010:686480.
45. Heidt S, Roelen DL, Eijssink C, Eikmans M, van Kooten C, Claas FH, et al. Calcineurin inhibitors affect B cell antibody responses indirectly by interfering with T cell help. *Clinical and experimental immunology*. 2010;159(2):199-207.
46. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, Chang YH, Franz S, Delfgaauw J, et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nature medicine*. 2008;14(9):931-8.
47. Deng J, Huo D, Wu Q, Yang Z, Liao Y. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing tacrolimus with intravenous cyclophosphamide in the induction treatment for lupus nephritis. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2012;227(4):281-8.
48. Tian SY, Feldman BM, Beyene J, Brown PE, Uleryk EM, Silverman ED. Immunosuppressive therapies for the induction treatment of proliferative lupus nephritis: a systematic review and network metaanalysis. *The Journal of rheumatology*. 2014;41(10):1998-2007.
49. Lee YH, Song GG. Relative efficacy and safety of tacrolimus, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide as induction therapy for lupus nephritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Lupus*. 2015;24(14):1520-8.
50. Singh JA, Hossain A, Kotb A, Wells GA. Comparative effectiveness of immunosuppressive drugs and corticosteroids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. *Systematic reviews*. 2016;5(1):155.
51. Singh JA, Hossain A, Kotb A, Wells G. Risk of serious infections with immunosuppressive drugs and glucocorticoids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. *BMC medicine*. 2016;14(1):137.

52. Zhou T, Lin S, Yang S, Lin W. Efficacy and safety of tacrolimus in induction therapy of patients with lupus nephritis. *Drug design, development and therapy*. 2019;13:857-69.
53. 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;6(2).
54. Yap DY, Yu X, Chen XM, Lu F, Chen N, Li XW, et al. Pilot 24 month study to compare mycophenolate mofetil and tacrolimus in the treatment of membranous lupus nephritis with nephrotic syndrome. *Nephrology (Carlton, Vic)*. 2012;17(4):352-7.
55. Mok CC, Ying KY, Yim CW, Siu YP, Tong KH, To CH, et al. Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a randomised controlled trial and long-term follow-up. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(1):30-6.
56. Ekberg H, van Gelder T, Kaplan B, Bernasconi C. Relationship of tacrolimus exposure and mycophenolate mofetil dose with renal function after renal transplantation. *Transplantation*. 2011;92(1):82-7.
57. Liu Z, Zhang H, Liu Z, Xing C, Fu P, Ni Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):18-26.
58. Kraaij T, Bredewold OW, Trompet S, Huizinga TW, Rabelink TJ, de Craen AJ, et al. TAC-TIC use of tacrolimus-based regimens in lupus nephritis. *Lupus science & medicine*. 2016;3(1):e000169.
59. Palmer SC, Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, Mavridis D, Tonelli M, Johnson DW, et al. Induction and Maintenance Immunosuppression Treatment of Proliferative Lupus Nephritis: A Network Meta-analysis of Randomized Trials. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2017;70(3):324-36.
60. Deng J, Luo L, Zhu L, Xie H, xie H. Multitarget therapy versus intravenous cyclophosphamide in the induction treatment of lupus nephritis: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Turkish journal of medical sciences*. 2018;48(5):901-10.
61. Zhou T, Zhang X, Lin W, Lin S. Multitarget Therapy: An Effective and Safe Therapeutic Regimen for Lupus Nephritis. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences : a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe canadienne des sciences pharmaceutiques*. 2019;22(1):365-75.
62. Brunner HI, Higgins GC, Klein-Gitelman MS, Lapidus SK, Olson JC, Onel K, et al. Minimal clinically important differences of disease activity indices in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis care & research*. 2010;62(7):950-9.
63. Zhu B, Chen N, Lin Y, Ren H, Zhang W, Wang W, et al. Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2007;22(7):1933-42.
64. Feng L, Deng J, Huo DM, Wu QY, Liao YH. Mycophenolate mofetil versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis: a meta-analysis. *Nephrology (Carlton, Vic)*. 2013;18(2):104-10.
65. Maneiro JR, Lopez-Canoa N, Salgado E, Gomez-Reino JJ. Maintenance therapy of lupus nephritis with mycophenolate or azathioprine: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2014;53(5):834-8.
66. Tian SY, Feldman BM, Beyene J, Brown PE, Uleryk EM, Silverman ED. Immunosuppressive Therapies for the Maintenance Treatment of Proliferative Lupus Nephritis: A Systematic Review and Network Metaanalysis. *The Journal of rheumatology*. 2015;42(8):1392-400.
67. Lee YH, Song GG. Comparative efficacy and safety of tacrolimus, mycophenolate mofetil, azathioprine, and cyclophosphamide as maintenance therapy for lupus nephritis : A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. 2017;76(10):904-12.

68. Singh JA, Hossain A, Kotb A, Oliveira A, Mudano AS, Grossman J, et al. Treatments for Lupus Nephritis: A Systematic Review and Network Metaanalysis. *The Journal of rheumatology*. 2016;43(10):1801-15.
69. Deng J, Xie H, Zhu L, Luo L, Xie H. Maintenance therapy for lupus nephritis with mycophenolate mofetil or azathioprine. A meta-analysis *Clinical nephrology*. 2019;91(3):172-9.
70. Moroni G, Gallelli B, Quaglini S, Banfi G, Rivolta E, Messa P, et al. Withdrawal of therapy in patients with proliferative lupus nephritis: long-term follow-up. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2006;21(6):1541-8.
71. Margherita Z, Enrico F, Marta LM, Roberto D, Micaela F, Mariele G, et al. Immunosuppressive therapy withdrawal after remission achievement in patients with lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2021.
72. Saavedra M, Sánchez A, Morales S, Ángeles U, Jara LJ. Azathioprine during pregnancy in systemic lupus erythematosus patients is not associated with poor fetal outcome. *Clinical rheumatology*. 2015;34(7):1211-6.



EsSalud

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



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

ANEXOS

GPC N°47

Diciembre 2021

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Mario Carhuapoma Yance

Presidente Ejecutivo, EsSalud

Christian Rafael Miranda Orrillo

Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Cristian Díaz Vélez

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

Eric Ricardo Peña Sánchez

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Moisés Alexander Apolaya Segura

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Moisés Alexander Apolaya Segura

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

Lourdes del Rocío Carrera Acosta

Vladimir Ernesto Santos Sánchez

Asesores del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Grupo elaborador

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

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

Revisor Metodológico

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

Revisores Externos

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

- Dr. Mario H. Cardiel
 - [Reumatólogo.](#)
 - [Centro de Investigación Clínica de Morelia, SC. Morelia, Michoacán, México.](#)

Financiamiento

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

Citación

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

Datos de contacto

Lourdes del Rocío Carrera Acosta

Correo electrónico: ietsi.gpc@gmail.com

Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953

Tabla de Contenido

Anexo N° 1: Búsqueda y selección de guías de práctica clínica	8
Anexo N° 2: Búsqueda de la evidencia para cada pregunta clínica	11
Pregunta 1. En adultos con nefritis lúpica (NL) clase I a V no refractarios, ¿se debería iniciar la fase de inducción brindando glucocorticoides (GC) orales a dosis medias en lugar de dosis altas?	11
Pregunta 2. En adultos con nefritis lúpica (NL) clase III a V no refractarios, ¿se debería brindar micofenolato mofetilo (MMF) en lugar de ciclofosfamida (CYC) endovenosa como terapia inicial de la fase de inducción?.....	15
Pregunta 3. En adultos con nefritis lúpica (NL) clase III a V no refractarios, en quienes se decida iniciar la fase de inducción con ciclofosfamida (CYC) endovenosa, ¿se debería brindar CYC a dosis bajas en lugar de dosis altas?.....	19
Pregunta 4. En adultos con nefritis lúpica (NL) clase III a V no refractarios, ¿se debería brindar tacrolimus (TAC) en lugar de los inmunosupresores convencionales [micofenolato mofetilo (MMF) o ciclofosfamida (CYC) endovenosa] como terapia inicial de la fase de inducción?...	22
Pregunta 5. En adultos con nefritis lúpica (NL) clase III a V no refractarios, ¿se debería brindar terapia combinada de tacrolimus (TAC) más micofenolato mofetilo (MMF) [terapia multitarget] en lugar de monoterapia con ciclofosfamida (CYC) endovenosa como terapia inicial de la fase de inducción?.....	28
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?.....	32
Anexo N° 3: Tablas de evaluación de calidad y riesgo de sesgo en los estudios	37
Pregunta 1. En adultos con nefritis lúpica (NL) clase I a V no refractarios, ¿se debería iniciar la fase de inducción brindando glucocorticoides (GC) orales a dosis medias en lugar de dosis altas?	37
Pregunta 2. En adultos con nefritis lúpica (NL) clase III a V no refractarios, ¿se debería brindar micofenolato mofetilo (MMF) en lugar de ciclofosfamida (CYC) endovenosa como terapia inicial de la fase de inducción?.....	38
Pregunta 3. En adultos con nefritis lúpica (NL) clase III a V no refractarios, en quienes se decida iniciar la fase de inducción con ciclofosfamida (CYC) endovenosa, ¿se debería brindar CYC a dosis bajas en lugar de dosis altas?.....	39
Pregunta 4. En adultos con nefritis lúpica (NL) clase III a V no refractarios, ¿se debería brindar tacrolimus (TAC) en lugar de los inmunosupresores convencionales [micofenolato mofetilo (MMF) o ciclofosfamida (CYC) endovenosa] como terapia inicial de la fase de inducción?...	40
Pregunta 5. En adultos con nefritis lúpica (NL) clase III a V no refractarios, ¿se debería brindar terapia combinada de tacrolimus (TAC) más micofenolato mofetilo (MMF) [terapia multitarget] en lugar de monoterapia con ciclofosfamida (CYC) endovenosa como terapia inicial de la fase de inducción?.....	42
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?.....	43

Anexo N° 4: Consideraciones de implementación y monitoreo	44
Pregunta 1. En adultos con nefritis lúpica (NL) clase I a V no refractarios, ¿se debería iniciar la fase de inducción brindando glucocorticoides (GC) orales a dosis medias en lugar de dosis altas?	44
Pregunta 2. En adultos con nefritis lúpica (NL) clase III a V no refractarios, ¿se debería brindar micofenolato mofetilo (MMF) en lugar de ciclofosfamida (CYC) endovenosa como terapia inicial de la fase de inducción?.....	45
Pregunta 3. En adultos con nefritis lúpica (NL) clase III a V no refractarios, en quienes se decida iniciar la fase de inducción con ciclofosfamida (CYC) endovenosa, ¿se debería brindar CYC a dosis bajas en lugar de dosis altas?.....	46
Pregunta 4. En adultos con nefritis lúpica (NL) clase III a V no refractarios, ¿se debería brindar tacrolimus (TAC) en lugar de los inmunosupresores convencionales [micofenolato mofetilo (MMF) o ciclofosfamida (CYC) endovenosa] como terapia inicial de la fase de inducción?...	47
Pregunta 5. En adultos con nefritis lúpica (NL) clase III a V no refractarios, ¿se debería brindar terapia combinada de tacrolimus (TAC) más micofenolato mofetilo (MMF) [terapia multitarget] en lugar de monoterapia con ciclofosfamida (CYC) endovenosa como terapia inicial de la fase de inducción?.....	48
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?.....	49
Anexo N° 5: Prioridades de investigación	50
Anexo N° 6: Priorización de recomendaciones trazadoras	51

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

Anexo N° 1: Búsqueda y selección de guías de práctica clínica

Criterios de inclusión de las guías de práctica clínica (GPC):

- La GPC emitió recomendaciones
- La GPC se publicó en inglés o español
- La población de la GPC fueron adultos con nefritis lúpica clase I a V en fase de inducción o mantenimiento
- El ámbito de la GPC incluye el tratamiento farmacológico de nefritis lúpica
- La GPC fue publicada entre enero del 2010 y junio del 2021
- La GPC no fue adaptada o adoptada
- La GPC basó sus recomendaciones en revisiones sistemáticas de la literatura

Detalles de la búsqueda:

Buscador, repositorio, u organismo elaborador	Términos de búsqueda	Observaciones	Resultados que cumplieron con los criterios de inclusión
Buscadores o repositorios:			
Trip database (https://www.tripdatabase.com)	<ul style="list-style-type: none"> • Lupus nephritis • Systemic lupus erythematosus 	<i>Se usó el filtro para los últimos 10 años</i>	3
Base internacional de guías GRADE (http://sites.bvsalud.org/biggest/biblio)	<ul style="list-style-type: none"> • Lupus nephritis • Systemic lupus erythematosus • Nefritis lupica • Lupus eritematoso sistémico 	-	2
PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)	<ul style="list-style-type: none"> • ("Lupus Nephritis"[MH] OR "Lupus Nephritis"[TIAB] OR Lupus Glomerulonephriti*[TIAB] OR "Lupus Erythematosus, Systemic"[MH] OR "Systemic Lupus Erythematosus"[TIAB]) AND (guideline[Publication Type] OR guideline*[TI] OR recommendation*[TI]) 	<i>Se usó el filtro para los últimos 10 años: 2010/01/01:2021/12/31[Date Publication]</i>	9
Google Scholar (https://scholar.google.com.pe/)	<ul style="list-style-type: none"> • Lupus nephritis guidelines recommendation • Systemic Lupus Erythematosus guidelines recommendation • Nefritis lupica guia clinica recomendación • Lupus eritematoso sistémico guia clínica recomendación 	<i>Se revisaron solo los primeros 100 resultados</i>	7
Google (https://www.google.com)	<ul style="list-style-type: none"> • Lupus nephritis guidelines recommendation • Systemic Lupus Erythematosus guidelines recommendation • Nefritis lupica guia clinica recomendación • Lupus eritematoso sistémico guia clínica recomendación 	<i>Se revisaron solo los primeros 100 resultados</i>	1
Organismos elaboradores			

National Institute for Health and Care Excellence - UK (NICE) (https://www.nice.org.uk/)	<ul style="list-style-type: none"> • Lupus nephritis • Systemic lupus erythematosus 	<i>Se usó el filtro "Clinical Guidelines"</i>	0
Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud de España (http://portal.guiasalud.es)	<ul style="list-style-type: none"> • Nefritis lupica • Lupus eritematoso sistémico 	-	1
IETS Colombia (http://www.iets.org.co/)	<ul style="list-style-type: none"> • Nefritis lupica • Lupus eritematoso sistémico 	-	0
Ministerio de salud de Chile (https://diprece.minsal.cl/programas-de-salud/guias-clinicas/)	<ul style="list-style-type: none"> • Nefritis lupica • Lupus eritematoso sistémico 	-	1

Evaluación preliminar de las GPC identificadas:

Luego de eliminar los duplicados, se identificaron 9 GPC que cumplieron con los criterios de inclusión:

Institución o autor	Título	País o región	Año de publicación
European League Against Rheumatism (EULAR), European Renal Association (ERA), European Dialysis and Transplant Association (EDTA) - [EULAR]	2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA–EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis	Europa	2020
Mexican College of Rheumatology (MCR) – [MCR]	Clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus by the Mexican College of Rheumatology	México	2018
Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) – [KDIGO]	KDIGO clinical practice guideline on glomerular diseases	USA	2018
Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus), Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR) – [GLADEL]	First Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus)–Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR)	América Latina	2018
Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad de España – [GuiaSalud]	Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico	España	2015
Ronald F van Vollenhoven Department of Medicine, Unit for Clinical Therapy Research, Inflammatory Diseases, Stockholm, Sweden, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden - [Sweden Task force]	Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force	Suiza	2014
Ministerio de salud de Chile [MINSAL]	Guía Clínica AUGÉ, Lupus Eritematoso Sistémico	Chile	2013
American College of Rheumatology [ACR]	American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis	USA	2012
A. van Tellingen y cols. - Dutch Working Party on Systemic Lupus Erythematosus [Dutch]	Dutch guidelines for diagnosis and therapy of proliferative lupus nephritis	Holanda	2012

Seguidamente, dos metodólogos procedieron a evaluar estas GPC en forma independiente utilizando el dominio 3 (rigor metodológico) del instrumento *Appraisal of Guidelines Research and Evaluation-II* (AGREE-II). Se discutieron los ítems de AGREE-II con diferencias mayores a 2 puntos para llegar a un consenso, y un tercer metodólogo participó cuando no hubiese acuerdo. Los puntajes de las GPC se muestran a continuación:

Ítems	GPC EULAR	GPC MCR	GPC KDIGO	GPC GLADEL	GPC GuiaSalud	GPC Sweden Task force	GPC Minsal AUGE	GPC ACR	GPC Dutch
1. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	57.1%	42.9%	85.7%	71.4%	100.0%	42.9%	28.6%	71.4%	57.1%
2. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	57.1%	57.1%	85.7%	85.7%	85.7%	28.6%	28.6%	85.7%	14.3%
3. Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	71.4%	71.4%	71.4%	85.7%	71.4%	28.6%	42.9%	57.1%	28.6%
4. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	71.4%	85.7%	85.7%	100.0%	100.0%	85.7%	42.9%	71.4%	14.3%
5. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	85.7%	57.1%	85.7%	71.4%	42.9%	28.6%	28.6%	14.3%	28.6%
6. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	85.7%	57.1%	85.7%	85.7%	71.4%	42.9%	42.9%	57.1%	42.9%
7. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	28.6%	28.6%	71.4%	57.1%	85.7%	71.9%	42.9%	42.9%	14.3%
8. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	14.3%	42.9%	14.3%	57.1%	100.0%	14.3%	28.6%	14.3%	14.3%
Total	52%	48%	69%	73%	79%	33%	25%	44%	15%

Como se observa, se identificaron 3 GPC que obtuvieron un puntaje mayor a 60% en el dominio 3 del instrumento AGREE-II. Sin embargo, el GEG consideró que, debido a la antigüedad de las GPC y a que fueron realizadas en contextos diferentes al nuestro, no era posible adoptar ninguna de estas GPC. Por ello, se decidió elaborar una GPC *de novo*, y tomar en cuenta las revisiones sistemáticas realizadas por las GPC incluidas en esta búsqueda cuando sea necesario.

Anexo N° 2: Búsqueda de la evidencia para cada pregunta clínica

Para todas las preguntas, se buscaron documentos cuya versión a texto completo se encuentre en español o inglés.

Abreviaturas:

- ECA: Ensayos clínicos aleatorizados
- RS: Revisiones sistemáticas
- EO: Estudio observacional
- ECNA: Ensayo clínico no aleatorizado

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

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 2 preguntas PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
1.1	Adultos con nefritis lúpica clase I a II no refractarios en fase de inducción	GC orales a dosis media / GC orales a dosis alta	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Falla renal (estadio G5) • Respuesta renal completa o parcial • Respuesta renal completa • Respuesta renal parcial • Recaída de la enfermedad lúpica • Función renal estable
1.2	Adultos con nefritis lúpica clase III a V no refractarios en fase de inducción	GC a dosis media más inmunosupresores / GC a dosis alta más inmunosupresores	<ul style="list-style-type: none"> • Actividad de la enfermedad • Infección de cualquier tipo • Infección por virus Herpes Zoster • Hipertensión arterial • Infarto • Evento cerebro vascular • Necrosis avascular • Diabetes mellitus • Eventos adversos gastrointestinales

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizaron finalmente dos búsquedas bibliográficas:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	PICO	Citas evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para las preguntas PICO N° 1.1 y 1.2	Búsqueda de novo de RS de ECA	Desde el inicio de los tiempos a junio 2021	• PUBMED: 105	PICO N° 1.1	2	0
					PICO N° 1.2	4	1
B	Búsqueda para la pregunta PICO N° 1.1	Búsqueda de ECA	Desde el inicio de los tiempos a junio 2021	• PUBMED: 459	PICO N° 1.1	1	0

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citas incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 1.1 y 1.2:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: junio 2021		
Filtros:		
• Ninguno		
	Descripción	Término
#1	Población	("Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh] OR "Lupus Erythematosus, Systemic"[TIAB] OR "Lupus eritematoso diseminativo" [TIAB] OR "Libman-Sacks Disease"[TIAB] OR "Disease,Libman-Sacks" [TIAB] OR "LibmanSacks Disease" [TIAB] OR "systemic lupus erythematosus" [TIAB] OR "Lupus Nephritis"[Mesh] OR "Lupus Nephritis" [TIAB] OR "Lupus Glomerulonephritis" [TIAB] OR "Nephritis, Lupus" [TIAB] OR "Lupus Nephritides" [TIAB] OR "Nephritides, Lupus" [TIAB] OR "Glomerulonephritis, Lupus" [TIAB] OR "Glomerulonephritides, Lupus" [TIAB] OR "Lupus Glomerulonephritides" [TIAB])
#2	Intervención	("Glucocorticoids" [Mesh] OR Glucocorticoid [Tiab] OR "Glucocorticoid Effect" [Tiab] OR ("Effect, Glucocorticoid" [Tiab] OR "Glucocorticoid Effects" [Tiab] OR "Effects, Glucocorticoid" [Tiab] OR Corticosteroid*[Tiab] OR Prednisone [TIAB] OR Prednisolone [TIAB] OR Methylprednisolone [TIAB]) AND (Dose* [ALL] OR "high dose"[ALL] OR "low-dose" [ALL] OR "high dose" [ALL] OR "high-dose" [ALL]))
#3	Comparador	-
#4	Tipo de estudio	("Systematic Review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB])
#5	Término final	#1 AND #2 AND #4

Listado de citas evaluadas a textos completos y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 1.1:		
<ul style="list-style-type: none"> Singh JA, Hossain A, Kotb A, Oliveira A, Mudano AS, Grossman J, Winthrop K, Wells GA. Treatments for Lupus Nephritis: A Systematic Review and Network Metaanalysis. J Rheumatol. 2016 Oct;43(10):1801-1815. 	RS	No consideró adultos con clase I a II y la intervención no fue exclusiva con GC, sino con ciclofosfamida.
<ul style="list-style-type: none"> Sciascia S, Mompean E, Radin M, et al. Rate of Adverse Effects of Medium- to High-Dose Glucocorticoid Therapy in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Randomized Control Trials. Clin Drug Investig 37, 519–524 (2017). 	RS	La población no es exclusiva como nefritis lúpica, ni de clase I y II.
PICO N° 1.2:		
<ul style="list-style-type: none"> Jasvinder A. Singh, Alomgir Hossain, Ahmed Kotb, Ana Oliveira, Amy S. Mudano, Jennifer Grossman, Kevin Winthrop, George A. Wells. Treatments for Lupus Nephritis: A Systematic Review and Network Metaanalysis. The Journal of Rheumatology Oct 2016, 43 (10) 1801-1815. 	RS	Los participantes poseían características distintas a lo planteado en la PICO.
<ul style="list-style-type: none"> Liu B, Ou Q, Tang Y, et al. Corticosteroides combinados con terapia inmunosupresora de agente único o doble para la nefritis lúpica proliferativa activa. Clin Rheumatol 38, 2519-2528 (2019). 	RS	No se establece la diferenciación de las dosis de GC para la intervención ni el control.
<ul style="list-style-type: none"> Dwivedi P, et al. Corticosteroid-associated lupus pancreatitis: a case series and systematic review of the literature. 2019. 	RS	Utiliza dosis distintas, pero se centra en los casos que desarrolla pancreatitis.

Listado de citas evaluadas a textos completos e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 1.1:	
<ul style="list-style-type: none"> Ninguna citación fue incluida. 	-
PICO N° 1.2:	
<ul style="list-style-type: none"> Tunnicliffe DJ, Palmer SC, Henderson L, Masson P, Craig JC, Tong A, Singh-Grewal D, Flanc RS, Roberts MA, Webster AC, Strippoli GF. (2018). Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. The Cochrane database of systematic reviews, 6(6), CD002922. 	RS

Búsqueda B: búsqueda de ECA para la PICO 1.1:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: junio 2021		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> Ninguno 		
	Descripción	Término
#1	Población	((("Lupus Nephritis"[Mesh] OR "Lupus Nephritis" [TIAB] OR "Lupus Glomerulonephritis" [TIAB] OR "Nephritis, Lupus" [TIAB] OR "Lupus Nephritides" [TIAB] OR "Nephritides, Lupus" [TIAB] OR "Glomerulonephritis, Lupus" [TIAB] OR "Glomerulonephritides, Lupus" [TIAB] OR "Lupus Glomerulonephritides" [TIAB]))
#2	Intervención	("Glucocorticoids" [Mesh] OR Glucocorticoid [Tiab] OR "Glucocorticoid Effect" [Tiab] OR ("Effect, Glucocorticoid" [Tiab] OR "Glucocorticoid Effects" [Tiab] OR "Effects, Glucocorticoid" [Tiab] OR Corticosteroid*[Tiab] OR Prednisone [TIAB] OR Prednisolone [TIAB] OR Methylprednisolone [TIAB]) AND (Dose* [ALL] OR "high doce"[ALL] OR "low-doce" [ALL] OR "high doce" [ALL] OR "high-doce" [ALL]))
#3	Tipo de estudio	((clinical [TIAB] AND trial[TIAB]) OR clinical trials as topic[MeSH] OR clinical trial[PT] OR random*[TIAB] OR "random allocation"[MeSH] OR "therapeutic use"[MeSH Subheading]))
#4	Término final	#1 AND #2 AND #3

Listado de citas evaluadas a textos completos y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 1.1:		
<ul style="list-style-type: none"> Ruiz-Irastorza G, Danza A, Perales I, Villar I, Garcia M, Delgado S, Khamashta M. Prednisone in lupus nephritis: how much is enough? Autoimmun Rev. 2014 Feb;13(2):206-14. 	EO	Por el diseño de estudio. Además, solo abarca 3 participantes con NL clase II.

Listado de citas evaluadas a textos completos e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 1.1:	
<ul style="list-style-type: none"> Ninguna citación fue incluida 	-

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

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo dos preguntas PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
2.1	Adultos con nefritis lúpica clase III a IV no refractarios, en fase de inducción	MMF más GC / CYC endovenosa más CS	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Falla renal (estadio G5) • Respuesta renal completa o parcial • Respuesta renal completa • Respuesta renal parcial • Recaída renal • Función renal estable • Actividad de la enfermedad
2.2	Adultos con nefritis lúpica clase V no refractarios, en fase de inducción	MMF más GC / CYC endovenosa más CS	<ul style="list-style-type: none"> • Duplicación de la creatinina sérica • Infección de cualquier tipo • Infección por virus Herpes Zoster • Falla ovárica • Irregularidad menstrual • Leucopenia • Alopecia • Eventos adversos gastrointestinales

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas:

Para responder dicha pregunta PICO, se realizó finalmente una búsqueda bibliográfica:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	PICO	Citas evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para la pregunta PICO N° 2	Búsqueda de novo de RS de ECA	Desde el inicio de los tiempos a junio 2021.	<ul style="list-style-type: none"> • PUBMED: 56 • Otras fuentes: 1 • Total de citas después de excluir duplicados: 57 	PICO N° 2.1	22	3
					PICO N° 2.2	1	1

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citas incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para la pregunta PICO N° 2.1 y 2.2:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: junio 2020		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno 		
	Descripción	Término
#1	Población	("Lupus Nephritis"[Mesh] OR "Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh] OR SLE [Title] OR "lupus"[Title] OR CLE[Title] OR lupus[TIAB] OR "lupus focal"[TIAB] OR "lupus diffuse"[TIAB] OR "lupus membranous nephropathy"[TIAB])
#2	Intervención	(cyclophosphamide[TIAB] OR cyclophosphamide[MESH] OR CYC[TIAB])
#3	Comparador	(mycophenolate[TIAB] OR mycophenolic[TIAB] OR "Mycophenolic Acid"[Mesh] OR MMF[TIAB])
#4	Tipo de estudio	("Systematic Review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB])
#5	Término final	#1 AND #2 AND #3 AND #4

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 2.1:		
<ul style="list-style-type: none"> • Jiang YP, Zhao XX, Chen RR, Xu ZH, Wen CP, Yu J. Comparative efficacy and safety of mycophenolate mofetil and cyclophosphamide in the induction treatment of lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. <i>Medicine</i> (Baltimore). 2020 Sep 18;99(38):e22328. 	RS	Se evidenció que la intervención y/o comparador incluyó otro fármaco concomitante diferente a corticoides, o se evaluó sin la combinación de este último.
<ul style="list-style-type: none"> • Kostopoulou M, Fanouriakis A, Cheema K, Boletis J, Bertsias G, Jayne D, Boumpas DT. 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. <i>RMD Open</i>. 2020 Jul;6(2):e001263. 	RS	No realizó metanálisis de los estudios incluidos (4 ECAs).
<ul style="list-style-type: none"> • Chen Y, Sun J, Zou K, Yang Y, Liu G. Treatment for lupus nephritis: an overview of systematic reviews and meta-analyses. <i>Rheumatol Int</i>. 2017 Jul;37(7):1089-1099. 	RS	Se evidenció que la intervención y/o comparador incluyó otro fármaco concomitante diferente a corticoides, o se evaluó sin la combinación de este último.

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<ul style="list-style-type: none"> Palmer SC, Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, Mavridis D, Tonelli M, Johnson DW, Craig JC, Tong A, Strippoli GFM. Induction and Maintenance Immunosuppression Treatment of Proliferative Lupus Nephritis: A Network Meta-analysis of Randomized Trials. <i>Am J Kidney Dis.</i> 2017 Sep;70(3):324-336. 	RS	Se evidenció que la intervención y/o comparador incluyó otro fármaco concomitante diferente a corticoides, o se evaluó sin la combinación de este último.
<ul style="list-style-type: none"> Singh JA, Hossain A, Kotb A, Wells GA. Comparative effectiveness of immunosuppressive drugs and corticosteroids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. <i>Syst Rev.</i> 2016 Sep 13;5(1):155. 	RS	Se evidenció que la intervención y/o comparador incluyó otro fármaco concomitante diferente a corticoides, o se evaluó sin la combinación de este último.
<ul style="list-style-type: none"> Tian SY, Feldman BM, Beyene J, Brown PE, Uleryk EM, Silverman ED. Immunosuppressive Therapies for the Maintenance Treatment of Proliferative Lupus Nephritis: A Systematic Review and Network Metaanalysis. <i>J Rheumatol.</i> 2015 Aug;42(8):1392-400. 	RS	Se evidenció que la intervención y/o comparador incluyó otro fármaco concomitante diferente a corticoides, o se evaluó sin la combinación de este último.
<ul style="list-style-type: none"> Tian SY, Feldman BM, Beyene J, Brown PE, Uleryk EM, Silverman ED. Immunosuppressive therapies for the induction treatment of proliferative lupus nephritis: a systematic review and network metaanalysis. <i>J Rheumatol.</i> 2014 Oct;41(10):1998-2007. 	RS	Se evidenció que la intervención y/o comparador incluyó otro fármaco concomitante diferente a corticoides, o se evaluó sin la combinación de este último.
<ul style="list-style-type: none"> Henderson LK, Masson P, Craig JC, Roberts MA, Flanc RS, Strippoli GF, Webster AC. Induction and maintenance treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Am J Kidney Dis.</i> 2013 Jan;61(1):74-87. 	RS	Es un extracto de la revisión Cochrane (Henderson 2012), que fue incluido dentro de los estudios.
<ul style="list-style-type: none"> Ho RC, Ong HS, Kudva KG, Cheung MW, Mak A. How to critically appraise and apply meta-analyses in clinical practice. <i>Int J Rheum Dis.</i> 2010 Oct;13(4):294-9. 	RN	Se evidenció que la intervención y/o comparador incluyó otro fármaco concomitante diferente a corticoides, o se evaluó sin la combinación de este último.
<ul style="list-style-type: none"> Moore RA, et al. Systematic review and meta-analysis of randomised trials and cohort studies of mycophenolate mofetil in lupus nephritis. 2006. 	RS	Se excluyó debido la antigüedad del estudio, y que los estudios fueron meta-analizados en las RS incluidas.
<ul style="list-style-type: none"> Walsh M, et al. Mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. 2007. 	RS	Se excluyó debido la antigüedad del estudio, y que los estudios fueron

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
		meta-analizados en las RS incluidas.
<ul style="list-style-type: none"> Zhu B, et al. Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. 2007. 	RS	Se excluyó debido la antigüedad del estudio, y que los estudios fueron meta-analizados en las RS incluidas.
<ul style="list-style-type: none"> Mak A, et al. Mycophenolate mofetil is as efficacious as, but safer than, cyclophosphamide in the treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis and meta-regression. 2009. 	RS	Se excluyó debido la antigüedad del estudio, y que los estudios fueron meta-analizados en las RS incluidas.
<ul style="list-style-type: none"> Kamanamool N, et al. Efficacy and adverse events of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction therapy of lupus nephritis: systematic review and meta-analysis. 2010. 	RS	Se excluyó debido la antigüedad del estudio, y que los estudios fueron meta-analizados en las RS incluidas.
<ul style="list-style-type: none"> Lee YH, et al. Induction and maintenance therapy for lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. Lupus. 2010. 	RS	Se excluyó debido la antigüedad del estudio, y que los estudios fueron meta-analizados en las RS incluidas.
<ul style="list-style-type: none"> Touma Z, et al. Mycophenolate mofetil for induction treatment of lupus nephritis: a systematic review and metaanalysis. 2011. 	RS	Se excluyó debido la antigüedad del estudio, y que los estudios fueron meta-analizados en las RS incluidas.
<ul style="list-style-type: none"> Henderson L, et al. Treatment for lupus nephritis. Cochrane Database Syst Rev. 2012. 	RS	Se excluyó debido la antigüedad del estudio, y que los estudios fueron meta-analizados en las RS incluidas.
<ul style="list-style-type: none"> Liu LL, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction therapy of lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. 2012. 	RS	Se excluyó debido la antigüedad del estudio, y que los estudios fueron meta-analizados en las RS incluidas.
<ul style="list-style-type: none"> Lee YH, et al. Relative efficacy and safety of tacrolimus, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide as induction therapy for lupus nephritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. 2015. 	RS	Se excluyó debido la antigüedad del estudio, y que los estudios fueron meta-analizados en las RS incluidas.
PICO N° 2.2:		
<ul style="list-style-type: none"> Ninguna citación fue excluida. 	-	-

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 2.1:	
<ul style="list-style-type: none"> Zhang H, et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of Chinese patients with lupus nephritis: A PRISMA-compliant meta-analysis. 2020 	RS

Estudios	Diseño
<ul style="list-style-type: none"> Thong KM, et al. Infectious complications in lupus nephritis treatment: a systematic review and meta-analysis. 2019. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Tunncliffe DJ, et al. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018. (Actualización de Henderson 2012). 	RS
PICO N° 2.2:	
<ul style="list-style-type: none"> 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. 	RS

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

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo dos preguntas PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
3.1	Adultos con nefritis lúpica clase I a II no refractarios en quienes se decida brindar ciclofosfamida como terapia inicial de la fase de inducción	CYC endovenosa a dosis baja más GC/ CYC endovenosa a dosis alta más GC	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidad Falla renal (estadio G5) Respuesta renal completa Respuesta renal parcial Recaída renal Actividad de la enfermedad Infección de cualquier tipo Falla ovárica Irregularidad menstrual Hematotoxicidad Eventos adversos gastrointestinales
3.2	Adultos con nefritis lúpica clase III a V no refractarios en quienes se decida brindar ciclofosfamida como terapia inicial de la fase de inducción	CYC endovenosa a dosis baja más GC/ CYC endovenosa a dosis alta más GC	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidad Falla renal (estadio G5) Respuesta renal completa Respuesta renal parcial Recaída renal Actividad de la enfermedad Infección de cualquier tipo Falla ovárica Irregularidad menstrual Hematotoxicidad Eventos adversos gastrointestinales

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dicha pregunta PICO, se realizó finalmente una búsqueda bibliográfica:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para la pregunta PICO N° 3	Búsqueda de novo de RS de ECA	Desde el inicio de los tiempos a julio 2021.	<ul style="list-style-type: none"> PUBMED: 86 	PICO N° 3.1	9	3
					PICO N° 3.2	7	1

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citas incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para la pregunta PICO N° 3.1 y 3.2:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: Pubmed		
Fecha de búsqueda: julio 2020		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno 		
	Descripción	Término
#1	Población	("Lupus Nephritis"[Mesh] OR "Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh] OR SLE [Title] OR "lupus"[Title] OR CLE[Title] OR lupus[TIAB] OR "lupus focal"[TIAB] OR "lupus diffuse"[TIAB] OR "lupus membranous nephropathy"[TIAB])
#2	Intervención	(cyclophosphamide[TIAB] OR cyclophosphamide[Mesh] OR CYC[TIAB])
#3	Comparador	-
#4	Tipo de estudio	("Systematic Review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB])
#5	Término final	#1 AND #2 AND #4

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 3.1:		
<ul style="list-style-type: none"> • Chen Y, Sun J, Zou K, Yang Y, Liu G. Treatment for lupus nephritis: an overview of systematic reviews and meta-analyses. <i>Rheumatol Int.</i> 2017 Jul;37(7):1089-1099. 	RS	No valoró la comparación de la PICO (dosis bajas versus dosis altas de ciclofosfamida)
<ul style="list-style-type: none"> • Palmer SC, Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, Mavridis D, Tonelli M, Johnson DW, Craig JC, Tong A, Strippoli GFM. Induction and Maintenance Immunosuppression Treatment of Proliferative Lupus Nephritis: A Network Meta-analysis of Randomized Trials. <i>Am J Kidney Dis.</i> 2017 Sep;70(3):324-336. 	RS	No valoró la comparación de la PICO (dosis bajas versus dosis altas de ciclofosfamida)
<ul style="list-style-type: none"> • Singh JA, Hossain A, Kotb A, Wells G. Risk of serious infections with immunosuppressive drugs and glucocorticoids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. <i>BMC Med.</i> 2016 Sep 13;14(1):137. 	RS	No valoró la comparación de la PICO (dosis bajas versus dosis altas de ciclofosfamida)
<ul style="list-style-type: none"> • Singh JA, Hossain A, Kotb A, Oliveira A, Mudano AS, Grossman J, Winthrop K, Wells GA. Treatments for Lupus Nephritis: A Systematic Review and Network Metaanalysis. <i>J Rheumatol.</i> 2016 Oct;43(10):1801-1815. 	RS	No valoró la comparación de la PICO (dosis bajas versus dosis altas de ciclofosfamida)

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<ul style="list-style-type: none"> Thong KM, Chan TM. Infectious complications in lupus nephritis treatment: a systematic review and meta-analysis. <i>Lupus</i>. 2019 Mar;28(3):334-346. 	RS	No valoró la comparación de la PICO (dosis bajas versus dosis altas de ciclofosfamida)
<ul style="list-style-type: none"> Tian J, Luo Y, Wu H, Long H, Zhao M, Lu Q. Risk of adverse events from different drugs for SLE: a systematic review and network meta-analysis. <i>Lupus Sci Med</i>. 2018 Mar 9;5(1):e000253. 	RS	No valoró la comparación de la PICO (dosis bajas versus dosis altas de ciclofosfamida)
PICO N° 3.2:		
<ul style="list-style-type: none"> Chen Y, Sun J, Zou K, Yang Y, Liu G. Treatment for lupus nephritis: an overview of systematic reviews and meta-analyses. <i>Rheumatol Int</i>. 2017 Jul;37(7):1089-1099. 	RS	No valoró la comparación de la PICO (dosis bajas versus dosis altas de ciclofosfamida)
<ul style="list-style-type: none"> Palmer SC, Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, Mavridis D, Tonelli M, Johnson DW, Craig JC, Tong A, Strippoli GFM. Induction and Maintenance Immunosuppression Treatment of Proliferative Lupus Nephritis: A Network Meta-analysis of Randomized Trials. <i>Am J Kidney Dis</i>. 2017 Sep;70(3):324-336. 	RS	No valoró la comparación de la PICO (dosis bajas versus dosis altas de ciclofosfamida)
<ul style="list-style-type: none"> Singh JA, Hossain A, Kotb A, Wells G. Risk of serious infections with immunosuppressive drugs and glucocorticoids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. <i>BMC Med</i>. 2016 Sep 13;14(1):137. 	RS	No valoró la comparación de la PICO (dosis bajas versus dosis altas de ciclofosfamida)
<ul style="list-style-type: none"> Singh JA, Hossain A, Kotb A, Oliveira A, Mudano AS, Grossman J, Winthrop K, Wells GA. Treatments for Lupus Nephritis: A Systematic Review and Network Metaanalysis. <i>J Rheumatol</i>. 2016 Oct;43(10):1801-1815. 	RS	No valoró la comparación de la PICO (dosis bajas versus dosis altas de ciclofosfamida)
<ul style="list-style-type: none"> Thong KM, Chan TM. Infectious complications in lupus nephritis treatment: a systematic review and meta-analysis. <i>Lupus</i>. 2019 Mar;28(3):334-346. 	RS	No valoró la comparación de la PICO (dosis bajas versus dosis altas de ciclofosfamida)
<ul style="list-style-type: none"> Tian J, Luo Y, Wu H, Long H, Zhao M, Lu Q. Risk of adverse events from different drugs for SLE: a systematic review and network meta-analysis. <i>Lupus Sci Med</i>. 2018 Mar 9;5(1):e000253. 	RS	No valoró la comparación de la PICO (dosis bajas versus dosis altas de ciclofosfamida)
<ul style="list-style-type: none"> Tunnicliffe DJ, et al. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2018. (Actualización de Henderson 2012). 	RS	No presentó subanálisis específicos para pacientes con NL clase V

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 3.1:	
<ul style="list-style-type: none"> Tian M, Song X, Dong L, Xin X, Dong J. Systematic evaluation of different doses of cyclophosphamide induction therapy for lupus nephritis. <i>Medicine (Baltimore)</i>. 2017;96(51):e9408. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Tunncliffe DJ, et al. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2018. (Actualización de Henderson 2012). 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Bae SC, Lee YH. Comparative efficacy and safety of low-dose and high-dose cyclophosphamide as induction therapy for lupus nephritis: a network meta-analysis. <i>Z Rheumatol</i>. 2019 Jun;78(5):467-473. 	RS
PICO N° 3.2:	
<ul style="list-style-type: none"> Tian M, Song X, Dong L, Xin X, Dong J. Systematic evaluation of different doses of cyclophosphamide induction therapy for lupus nephritis. <i>Medicine (Baltimore)</i>. 2017;96(51):e9408. 	RS

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

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 2 preguntas PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
4.1	Adultos con nefritis lúpica clase III a IV no refractarios, en fase de inducción	TAC más GC / CYC endovenosa o MMF más GC	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidad Falla renal (estadio G5) Respuesta renal completa o parcial Respuesta renal completa Respuesta renal parcial Recaída renal Función renal estable Actividad de la enfermedad Duplicación de la creatinina/deterioro de la función renal/nefrotoxicidad Infección de cualquier tipo Infección por virus Herpes Zoster Falla ovárica Irregularidad menstrual Leucopenia Alopecia Eventos adversos gastrointestinales Otros eventos adversos
4.2	Adultos con nefritis lúpica clase V no refractarios, en fase de inducción	TAC más GC / CYC endovenosa o MMF más GC	

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizó finalmente una búsqueda bibliográfica:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	PICO	Citas evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para las preguntas PICO N° 4.1 y 4.2	Búsqueda de novo de RS de ECA	Desde el inicio de los tiempos a Julio 2021	• PUBMED: 30	PICO N° 4.1	18	10
					PICO N° 4.2	1	0
B	Búsqueda para la pregunta PICO N° 4.2	Búsqueda de ECA	Desde el inicio de los tiempos a Julio 2021	• PUBMED: 17	PICO N° 4.2	5	2

A continuación se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citas incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 4.1 y 4.2:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: julio 2021		
Filtros:		
• Ninguno		
	Descripción	Término
#1	Población	("Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh] OR "Lupus Erythematosus Systemic"[Tiab] OR "Lupus Nephritis"[Mesh] OR Lupus Nephriti*[Tiab] OR Lupus Glomerulonephriti*[Tiab])
#2	Intervención	("Tacrolimus"[Mesh] OR Tacrolimus[Tiab] OR TAC[Tiab] OR FK506[Tiab] OR "FK 506"[Tiab] OR "Calcineurin Inhibitors"[Mesh] OR Calcineurin Inhibitor*[Tiab] OR CNI[Tiab])
#3	Comparador	-
#4	Tipo de estudio	("Systematic Review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[Tiab] OR "Meta Analysis"[Tiab] OR "Meta Analyses"[Tiab] OR Metanalysis[Tiab] OR Metaanalysis[Tiab] OR Cochrane Database Syst Rev[ta])
#5	Término final	#1 AND #2 AND #4

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas:**

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 4.1:		
<ul style="list-style-type: none"> Tziastoudi M, Pissas G, Raptis G, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Pharmacogenetic Studies in Patients with Chronic Kidney Disease. Int J Mol Sci. 2021;22(9):4480. Published 2021 Apr 25. 	RS	Población inespecífica.
<ul style="list-style-type: none"> Chen X, Wang DD, Li ZP. Analysis of time course and dose effect of tacrolimus on 	RS	No incluye comparador y outcome diferente.

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
proteinuria in lupus nephritis patients. J Clin Pharm Ther. 2021;46(1):106-113.		
<ul style="list-style-type: none"> Song GG, Lee YH. Comparison of treatment response and serious infection using tacrolimus, tacrolimus with mycophenolate mofetil, in comparison to cyclophosphamide as induction treatment for lupus nephritis. Int J Clin Pharmacol Ther. 2020;58(10):550-556. 	RS	Evalúa la intervención asociada a otros fármacos.
<ul style="list-style-type: none"> Zhou J, Tao MJ, Jin LR, et al. Effectiveness and safety of common therapeutic drugs for refractory lupus nephritis: A network meta-analysis. Exp Ther Med. 2020;19(1):665-671. 	RS	Incluye solo pacientes refractarios.
<ul style="list-style-type: none"> Kim S, Reen Ooi AY, Stephens T, Jiang H. Cost-effectiveness of tacrolimus for the treatment of moderate-to-severe lupus nephritis in China. J Comp Eff Res. 2019;8(13):1125-1141. 	RS	Estudio de costo-efectividad.
<ul style="list-style-type: none"> Zhong Z, Li H, Zhong H, Zhou T. Clinical efficacy and safety of rituximab in lupus nephritis. Drug Des Devel Ther. 2019;13:845-856. Published 2019 Mar 11. 	RS	No incluye intervención.
<ul style="list-style-type: none"> Deng J, Luo L, Zhu L, Xie H, xie H. Multitarget therapy versus intravenous cyclophosphamide in the induction treatment of lupus nephritis: a metaanalysis of randomized controlled trials. Turk J Med Sci. 2018;48(5):901-910. Published 2018 Oct 31. 	RS	Evalúa la intervención asociada a otros fármacos.
<ul style="list-style-type: none"> 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;21(6):1163-1172. 	RS	Población no incluye pacientes adultos con nefritis lúpica de clase III y/o IV.
<ul style="list-style-type: none"> 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;37(7):1089-1099. 	RS	Umbrella review.
<ul style="list-style-type: none"> Palmer SC, Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, et al. Induction and Maintenance Immunosuppression Treatment of Proliferative Lupus Nephritis: A Network Meta-analysis of Randomized Trials. Am J Kidney Dis. 2017;70(3):324-336. 	RS	Agrupar a los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) en el metaanálisis.
<ul style="list-style-type: none"> Kraaij T, Bredewold OW, Trompet S, et al. TAC-TIC use of tacrolimus-based regimens in lupus nephritis. Lupus Sci Med. 2016;3(1):e000169. Published 2016 Dec 29. 	RS	No incluye ciclofosfamida o micofenolato mofetilo como controles.
<ul style="list-style-type: none"> Lee YH, Song GG. Comparative efficacy and safety of tacrolimus, mycophenolate mofetil, azathioprine, and cyclophosphamide as maintenance therapy for lupus nephritis : A Bayesian network 	RS	Población en fase de mantenimiento.

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
meta-analysis of randomized controlled trials. Z Rheumatol. 2017;76(10):904-912.		
<ul style="list-style-type: none"> Mok CC. Pro: The use of calcineurin inhibitors in the treatment of lupus nephritis. Nephrol Dial Transplant. 2016;31(10):1561-1566. 	RN	Revisión narrativa de literatura. No es el diseño que se busca.
<ul style="list-style-type: none"> Singh JA, Hossain A, Kotb A, et al. Treatments for Lupus Nephritis: A Systematic Review and Network Metaanalysis. J Rheumatol. 2016;43(10):1801-1815. 	RS	No evalúa intervención.
<ul style="list-style-type: none"> Mok CC. Con: Cyclophosphamide for the treatment of lupus nephritis. Nephrol Dial Transplant. 2016;31(7):1053-1057. 	RN	Revisión narrativa de literatura. No es el diseño que se busca.
<ul style="list-style-type: none"> Zhang X, Ji L, Yang L, Tang X, Qin W. The effect of calcineurin inhibitors in the induction and maintenance treatment of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. Int Urol Nephrol. 2016;48(5):731-743. 	RS	Agrupar a los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) en el metaanálisis.
<ul style="list-style-type: none"> Yang M, Li M, He W, Wang B, Gu Y. Calcineurin inhibitors may be a reasonable alternative to cyclophosphamide in the induction treatment of active lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. Exp Ther Med. 2014;7(6):1663-1670. 	RS	Agrupar a los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) en el metaanálisis.
<ul style="list-style-type: none"> Zhou DJ, Wu XC. [Meta-analysis of calcineurin inhibitor in the treatment of lupus nephritis]. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2011;49(4):287-293. 	RS	Idioma chino.
<ul style="list-style-type: none"> Lee YH, Lee HS, Choi SJ, Dai Ji J, Song GG. Efficacy and safety of tacrolimus therapy for lupus nephritis: a systematic review of clinical trials. Lupus. 2011;20(6):636-640. 	RS	No realiza metaanálisis.
<ul style="list-style-type: none"> Mok CC, Cheung TT, Lo WH. Minimal mesangial lupus nephritis: a systematic review. Scand J Rheumatol. 2010;39(3):181-189. 	RN	Revisión narrativa de literatura. No es el diseño que se busca.
PICO N° 4.2:		
<ul style="list-style-type: none"> 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;21(6):1163-1172. 	RS	Específica para adultos con NL clase V pero no presenta resultados individuales para la comparación de interés.

RN: Revisión narrativa

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 4.1:	
<ul style="list-style-type: none"> Kostopoulou M, Fanouriakis A, Cheema K, 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 	RS

Estudios	Diseño
Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations. RMD Open. 2020;6(2):e001263.	
<ul style="list-style-type: none"> Zhou T, Lin S, Yang S, Lin W. Efficacy and safety of tacrolimus in induction therapy of patients with lupus nephritis. Drug Des Devel Ther. 2019;13:857-869. Published 2019 Mar 12. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Thong KM, Chan TM. Infectious complications in lupus nephritis treatment: a systematic review and meta-analysis. Lupus. 2019;28(3):334-346. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Tunnicliffe DJ, Palmer SC, Henderson L, et al. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. Cochrane Database Syst Rev. 2018;6(6):CD002922. Published 2018 Jun 29. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Singh JA, Hossain A, Kotb A, Wells G. Risk of serious infections with immunosuppressive drugs and glucocorticoids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. BMC Med. 2016;14(1):137. Published 2016 Sep 13. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Singh JA, Hossain A, Kotb A, Wells GA. Comparative effectiveness of immunosuppressive drugs and corticosteroids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. Syst Rev. 2016;5(1):155. Published 2016 Sep 13. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Hannah J, Casian A, D'Cruz D. Tacrolimus use in lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. Autoimmun Rev. 2016;15(1):93-101. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Lee YH, Song GG. Relative efficacy and safety of tacrolimus, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide as induction therapy for lupus nephritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. Lupus. 2015;24(14):1520-1528. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Tian SY, Feldman BM, Beyene J, Brown PE, Uleryk EM, Silverman ED. Immunosuppressive therapies for the induction treatment of proliferative lupus nephritis: a systematic review and network metaanalysis. J Rheumatol. 2014;41(10):1998-2007. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Deng J, Huo D, Wu Q, Yang Z, Liao Y. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing tacrolimus with intravenous cyclophosphamide in the induction treatment for lupus nephritis. Tohoku J Exp Med. 2012;227(4):281-288. 	RS
PICO N° 4.2:	
<ul style="list-style-type: none"> Ninguna citación fue incluida. 	-

Búsqueda B: búsqueda de ECA para la pregunta PICO N° 4.2:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: julio 2021		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> “Randomized Controlled Trial” 		
	Descripción	Término
#1	Población	("Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh] OR "Lupus Erythematosus Systemic"[Tiab] OR "Lupus Nephritis"[Mesh] OR Lupus Nephriti*[Tiab] OR Lupus Glomerulonephriti*[Tiab])
#2	Intervención	("Tacrolimus"[Mesh] OR Tacrolimus[Tiab] OR TAC[Tiab] OR FK506[Tiab] OR "FK 506"[Tiab] OR "Calcineurin Inhibitors"[Mesh] OR Calcineurin Inhibitor*[Tiab] OR CNI[Tiab])
#3	Comparador	-
#4	Tipo de estudio	-
#5	Término final	#1 AND #2

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<ul style="list-style-type: none"> Mok CC, Ho LY, Ying SKY, Leung MC, To CH, Ng WL. Long-term outcome of a randomised controlled trial comparing tacrolimus with mycophenolate mofetil as induction therapy for active lupus nephritis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2020;79(8):1070-1076. 	ECA	Evalúa la intervención asociada a otros fármacos.
<ul style="list-style-type: none"> Kamanamool N, Ingsathit A, Rattanasiri S, et al. Comparison of disease activity between tacrolimus and mycophenolate mofetil in lupus nephritis: a randomized controlled trial. <i>Lupus.</i> 2018;27(4):647-656. 	ECA	No realiza un análisis por subgrupos donde incluya la población de interés
<ul style="list-style-type: none"> Weiner SM. Tacrolimus-MMF-Kombination zur Behandlung der proliferativen Lupusnephritis [Combination of tacrolimus and MMF for treatment of proliferative lupus nephritis]. <i>Z Rheumatol.</i> 2016;75(5):517. 	ECA	En idioma alemán
<ul style="list-style-type: none"> Tanaka H, Watanabe S, Aizawa-Yashiro T, et al. Long-term tacrolimus-based immunosuppressive treatment for young patients with lupus nephritis: a prospective study in daily clinical practice. <i>Nephron Clin Pract.</i> 2012;121(3-4):c165-c173. 	ECA	Población en fase de mantenimiento
<ul style="list-style-type: none"> Bao H, Liu ZH, Xie HL, Hu WX, Zhang HT, Li LS. Successful treatment of class V+IV lupus nephritis with multitarget therapy. <i>J Am Soc Nephrol.</i> 2008;19(10):2001-2010. 	ECA	Evalúa la intervención asociada a otros fármacos.

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
<ul style="list-style-type: none"> Mok CC, Ying KY, Yim CW, et al. Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a randomised controlled trial and long-term follow-up. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2016;75(1):30-36. 	ECA
<ul style="list-style-type: none"> Yap DY, Yu X, Chen XM, et al. Pilot 24 month study to compare mycophenolate mofetil and tacrolimus in the treatment of membranous lupus nephritis with nephrotic syndrome. <i>Nephrology (Carlton).</i> 2012;17(4):352-357. 	ECA

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

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 2 preguntas PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
5.1	Adultos con nefritis lúpica clase III a IV no refractarios, en fase de inducción	TAC más MMF (terapia <i>multitarget</i>) más GC / CYC endovenosa más GC	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Falla renal (estadio G5) • Respuesta renal completa o parcial • Respuesta renal completa • Respuesta renal parcial • Recaída renal • Función renal estable • Actividad de la enfermedad • Duplicación de la creatinina sérica • Infección de cualquier tipo • Infección por virus Herpes Zoster • Falla ovárica • Irregularidad menstrual • Leucopenia • Hipertensión arterial • Alopecia • Eventos adversos gastrointestinales
5.2	Adultos con nefritis lúpica clase V no refractarios, en fase de inducción	TAC más MMF (terapia <i>multitarget</i>) más GC / CYC endovenosa más GC	

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizaron finalmente dos búsquedas bibliográficas:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	PICO	Citas evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para las preguntas PICO N° 5.1 y 5.2	Búsqueda de novo de RS de ECA	Desde el inicio de los tiempos a agosto de 2021	• PubMed: 27	PICO N° 5.1	25	8
					PICO N° 5.2	1	1

A continuación se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citas incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 5.1 y 5.2:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: agosto 2021		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno 		
	Descripción	Término
#1	Población	("Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh] OR "Lupus Erythematosus Systemic"[Tiab] OR "Lupus Nephritis"[Mesh] OR Lupus Nephriti*[Tiab] OR Lupus Glomerulonephriti*[Tiab])
#2	Intervención/comparador	((("Tacrolimus"[Mesh] OR Tacrolimus[Tiab] OR TAC[Tiab] OR FK506[Tiab] OR "FK 506"[Tiab] OR "Calcineurin Inhibitors"[Mesh] OR Calcineurin Inhibitor*[Tiab] OR CNI[Tiab]) AND (mycophenolate[Tiab] OR mycophenolic[Tiab] OR "Mycophenolic Acid"[Mesh] OR MMF[Tiab] OR cyclophosphamide[Tiab] OR "cyclophosphamide"[Mesh] OR CYC[Tiab])) OR (Multi-target[Tiab] OR Multitarget[Tiab] OR "Combined therapy"[Tiab]))
#3	Desenlaces	-
#4	Tipo de estudio	("Systematic Review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[Tiab] OR "Meta Analysis"[Tiab] OR "Meta Analyses"[Tiab] OR Metanalysis[Tiab] OR Metaanalysis[Tiab] OR Cochrane Database Syst Rev[ta])
#5	Término final	#1 AND #2 AND #3 AND #4

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 5.1:		
<ul style="list-style-type: none"> • Song GG, Lee YH. Comparison of treatment response and serious infection using tacrolimus, tacrolimus with mycophenolate mofetil, in comparison to cyclophosphamide as induction treatment for lupus nephritis. Int J Clin Pharmacol Ther. 2020 Oct;58(10):550-556. 	RS	El artículo no pudo ser recuperado a texto completo.
<ul style="list-style-type: none"> • Zhou J, Tao MJ, Jin LR, Sheng J, Li Z, Peng H, Xu L, Yuan H. Effectiveness and safety of common therapeutic drugs for refractory lupus nephritis: A network meta-analysis. Exp Ther Med. 2020 Jan;19(1):665-671 	RS	No es la población de interés (pacientes refractarios).
<ul style="list-style-type: none"> • Kim S, Reen Ooi AY, Stephens T, Jiang H. Cost-effectiveness of tacrolimus for the treatment of moderate-to-severe lupus nephritis in China. J Comp Eff Res. 2019 Oct;8(13):1125-1141. 	CE	No es el diseño de interés.
<ul style="list-style-type: none"> • 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. 	UR	Umbrella review. No es el diseño que se busca.

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<ul style="list-style-type: none"> Lee YH, Song GG. Comparative efficacy and safety of tacrolimus, mycophenolate mofetil, azathioprine, and cyclophosphamide as maintenance therapy for lupus nephritis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Z Rheumatol.</i> 2017 Dec;76(10):904-912. 	RS	No evalúa la fase de interés. El estudio aborda fase de mantenimiento.
<ul style="list-style-type: none"> Singh JA, Hossain A, Kotb A, Wells G. Risk of serious infections with immunosuppressive drugs and glucocorticoids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. <i>BMC Med.</i> 2016 Sep 13;14(1):137. 	RS	No evalúa la comparación de interés.
<ul style="list-style-type: none"> Singh JA, Hossain A, Kotb A, Wells GA. Comparative effectiveness of immunosuppressive drugs and corticosteroids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. <i>Syst Rev.</i> 2016 Sep 13;5(1):155. 	RS	No evalúa la comparación de interés.
<ul style="list-style-type: none"> Mok CC. Pro: The use of calcineurin inhibitors in the treatment of lupus nephritis. <i>Nephrol Dial Transplant.</i> 2016 Oct;31(10):1561-6. 	RN	Revisión narrativa de literatura. No es el diseño que se busca.
<ul style="list-style-type: none"> Singh JA, Hossain A, Kotb A, Oliveira A, Mudano AS, Grossman J, Winthrop K, Wells GA. Treatments for Lupus Nephritis: A Systematic Review and Network Metaanalysis. <i>J Rheumatol.</i> 2016 Oct;43(10):1801-1815. 	RS	No presenta resultados individuales para la comparación de interés.
<ul style="list-style-type: none"> Mok CC. Con: Cyclophosphamide for the treatment of lupus nephritis. <i>Nephrol Dial Transplant.</i> 2016 Jul;31(7):1053-7. 	RN	Revisión narrativa de literatura. No es el diseño que se busca.
<ul style="list-style-type: none"> Zhang X, Ji L, Yang L, Tang X, Qin W. The effect of calcineurin inhibitors in the induction and maintenance treatment of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. <i>Int Urol Nephrol.</i> 2016 May;48(5):731-43. 	RS	No evalúa la comparación de interés.
<ul style="list-style-type: none"> Lee YH, Song GG. Relative efficacy and safety of tacrolimus, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide as induction therapy for lupus nephritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Lupus.</i> 2015 Dec;24(14):1520-8. 	RS	No evalúa la comparación de interés.
<ul style="list-style-type: none"> Tian SY, Feldman BM, Beyene J, Brown PE, Uleryk EM, Silverman ED. Immunosuppressive therapies for the induction treatment of proliferative lupus nephritis: a systematic review and network metaanalysis. <i>J Rheumatol.</i> 2014 Oct;41(10):1998-2007. 	RS	No evalúa la comparación de interés.
<ul style="list-style-type: none"> Yang M, Li M, He W, Wang B, Gu Y. Calcineurin inhibitors may be a reasonable 	RS	No evalúa la comparación de interés.

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
alternative to cyclophosphamide in the induction treatment of active lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. <i>Exp Ther Med.</i> 2014 Jun;7(6):1663-1670.		
<ul style="list-style-type: none"> Deng J, Huo D, Wu Q, Yang Z, Liao Y. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing tacrolimus with intravenous cyclophosphamide in the induction treatment for lupus nephritis. <i>Tohoku J Exp Med.</i> 2012 Aug;227(4):281-8. 	RS	No evalúa la comparación de interés.
<ul style="list-style-type: none"> Lee YH, Lee HS, Choi SJ, Dai Ji J, Song GG. Efficacy and safety of tacrolimus therapy for lupus nephritis: a systematic review of clinical trials. <i>Lupus.</i> 2011 May;20(6):636-40. 	RS	No evalúa la comparación de interés.
<ul style="list-style-type: none"> Mok CC, Cheung TT, Lo WH. Minimal mesangial lupus nephritis: a systematic review. <i>Scand J Rheumatol.</i> 2010 May;39(3):181-9. 	RS	No evalúa la comparación de interés.
PICO N° 5.2:		
<ul style="list-style-type: none"> Tang KT, Tseng CH, Hsieh TY, Chen DY. Induction therapy for membranous lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. <i>Int J Rheum Dis.</i> 2018;21(6):1163-1172. 	RS	Específica para adultos con NL clase V pero no presenta resultados individuales para la comparación de interés.

CE: Estudio de costo efectividad.

UR: Umbrella review

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas:**

Estudios	Diseño
PICO N° 5.1:	
<ul style="list-style-type: none"> Zhou T, Zhang X, Lin W, Lin S. Multitarget Therapy: An Effective and Safe Therapeutic Regimen for Lupus Nephritis. <i>Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences: a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe canadienne des sciences pharmaceutiques.</i> 2019;22(1):365-75. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Zhou T, Lin S, Yang S, Lin W. Efficacy and safety of tacrolimus in induction therapy of patients with lupus nephritis. <i>Drug design, development and therapy.</i> 2019;13:857-69. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Thong KM, Chan TM. Infectious complications in lupus nephritis treatment: a systematic review and meta-analysis. <i>Lupus.</i> 2019;28(3):334-46. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Tunnicliffe DJ, Palmer SC, Henderson L, Masson P, Craig JC, Tong A, et al. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. <i>The Cochrane database of systematic reviews.</i> 2018;6(6):Cd002922. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Deng J, Luo L, Zhu L, Xie H, xie H. Multitarget therapy versus intravenous cyclophosphamide in the induction treatment of lupus nephritis: a metaanalysis of randomized controlled trials. <i>Turkish journal of medical sciences.</i> 2018;48(5):901-10. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Palmer SC, Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, Mavridis D, Tonelli M, Johnson DW, et al. Induction and Maintenance Immunosuppression Treatment of Proliferative Lupus Nephritis: A Network Meta-analysis of Randomized 	RS

Estudios	Diseño
Trials. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2017;70(3):324-36.	
<ul style="list-style-type: none"> Hannah J, Casian A, D'Cruz D. Tacrolimus use in lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. Autoimmunity reviews. 2016;15(1):93-101. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Kraaij T, Bredewold OW, Trompet S, Huizinga TW, Rabelink TJ, de Craen AJ, et al. TAC-TIC use of tacrolimus-based regimens in lupus nephritis. Lupus science & medicine. 2016;3(1):e000169. 	RS
PICO N° 5.2:	
<ul style="list-style-type: none"> Deng J, Luo L, Zhu L, Xie H, xie H. Multitarget therapy versus intravenous cyclophosphamide in the induction treatment of lupus nephritis: a metaanalysis of randomized controlled trials. Turkish journal of medical sciences. 2018;48(5):901-10. 	RS

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?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo una pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

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	<ul style="list-style-type: none"> 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

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizaron finalmente unas búsquedas bibliográficas:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	PICO	Citas evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda por las preguntas PICO N°6	Búsqueda de novo de RS de ECA	Desde el inicio de los tiempos a agosto 2021.	• PUBMED: 31	PICO N° 6	21	10

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citas incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 6:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: Pubmed		
Fecha de búsqueda: agosto 2021		
Filtros:		
• Ninguno		
	Descripción	Término
#1	Población	("Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh] OR "Lupus Erythematosus Systemic"[Tiab] OR "Lupus Nephritis"[Mesh] OR Lupus Nephriti*[Tiab] OR Lupus Glomerulonephriti*[Tiab])
#2	Intervención	("Mycophenolic Acid"[Mesh] OR Mycophenolate [Tiab] OR Mycophenolic [Tiab] OR MMF[Tiab])
#3	Comparador	("Azathioprine"[Mesh] OR Azathioprine [Tiab] OR Azothioprine[Tiab] OR AZA[Tiab])
#4	Tipo de estudio	("Systematic Review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[Tiab] OR "Meta Analysis" [Tiab] OR "Meta Analyses" [Tiab] OR Metanalysis [Tiab] OR Metaanalysis[Tiab] OR Cochrane Database Syst Rev[ta])
#5	Término final	#1 AND #2 AND #3 AND #4

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 6:		
<ul style="list-style-type: none"> Singh JA, Shah NP, Mudano AS. Belimumab for systemic lupus erythematosus. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Feb 25;2(2):CD010668. 	RS	No evalúa MMF como intervención.
<ul style="list-style-type: none"> Kim S, Reen Ooi AY, Stephens T, Jiang H. Cost-effectiveness of tacrolimus for the treatment of moderate-to-severe lupus nephritis in China. J Comp Eff Res. 2019 Oct;8(13):1125-1141. 	RS	Estudio de costo-efectividad.
<ul style="list-style-type: none"> Tan MKX, Heng TYJ, Mak A. The Potential Use of Metformin, Dipyridamole, N-Acetylcysteine and Statins as Adjunctive 	RS	No incluye a MMF como intervención, ni AZA como comparador.

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Therapy for Systemic Lupus Erythematosus. Cells. 2019 Apr 6;8(4):323.		
<ul style="list-style-type: none"> 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. 	UR	Umbrella review
<ul style="list-style-type: none"> Nevskaya T, Gamble MP, Pope JE. A meta-analysis of avascular necrosis in systemic lupus erythematosus: prevalence and risk factors. Clin Exp Rheumatol. 2017 Jul-Aug;35(4):700-710. 	RS	Evalúa prevalencia y factores de riesgo de necrosis avascular.
<ul style="list-style-type: none"> Singh JA, Hossain A, Kotb A, Wells G. Risk of serious infections with immunosuppressive drugs and glucocorticoids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. BMC Med. 2016;14(1):137. 	RS	No incluye a MMF como intervención, ni AZA como comparador.
<ul style="list-style-type: none"> Singh JA, Hossain A, Kotb A, Wells GA. Comparative effectiveness of immunosuppressive drugs and corticosteroids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. Syst Rev. 2016 Sep 13;5(1):155. 	RS	No evalúa en fase de mantenimiento.
<ul style="list-style-type: none"> Chi Chiu Mok, Pro: The use of calcineurin inhibitors in the treatment of lupus nephritis, Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 31, Issue 10, October 2016, Pages 1561–1566. 	RS	Revisión de literatura.
<ul style="list-style-type: none"> Mok CC. Con: Cyclophosphamide for the treatment of lupus nephritis. Nephrol Dial Transplant. 2016 Jul;31(7):1053-7. 	RS	Revisión de literatura.
<ul style="list-style-type: none"> Zhang X, Ji L, Yang L, Tang X, Qin W. The effect of calcineurin inhibitors in the induction and maintenance treatment of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. Int Urol Nephrol. 2016 May;48(5):731-43. 	RS	Evalúa a inhibidores de calcineurina, TAC y ciclosporina en inducción.
<ul style="list-style-type: none"> Henegar CE, Eudy AM, Kharat V, Hill DD, Bennett D, Haight B. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic literature review. Lupus. 2016 May;25(6):617-26. 	RS	Revisión de literatura.
<ul style="list-style-type: none"> Nee R, Rivera I, Little DJ, Yuan CM, Abbott KC. Cost-Utility Analysis of Mycophenolate Mofetil versus Azathioprine Based Regimens for Maintenance Therapy of Proliferative Lupus Nephritis. Int J Nephrol. 2015;2015:917567. 	CE	Estudio de costo-efectividad.
<ul style="list-style-type: none"> Tian SY, Feldman BM, Beyene J, Brown PE, Uleryk EM, Silverman ED. Immunosuppressive therapies for the induction treatment of proliferative lupus nephritis: a systematic review and network 	RS	Evalúa en fase de inducción.

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
metaanalysis. J Rheumatol. 2014 Oct;41(10):1998-2007.		
<ul style="list-style-type: none"> Mohara A, Pérez Velasco R, Praditsitthikorn N, Avihingsanon Y, Teerawattananon Y. A cost-utility analysis of alternative drug regimens for newly diagnosed severe lupus nephritis patients in Thailand. Rheumatology (Oxford). 2014 Jan;53(1):138-44. 	RS	Estudio de costo-efectividad.
<ul style="list-style-type: none"> Pego-Reigosa JM, Cobo-Ibáñez T, Calvo-Alén J, Loza-Santamaría E, Rahman A, Muñoz-Fernández S, Rúa-Figueroa Í. Efficacy and safety of nonbiologic immunosuppressants in the treatment of nonrenal systemic lupus erythematosus: a systematic review. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013 Nov;65(11):1775-85. 	RS	No evalúa intervención (MMF) vs comparador (AZA).
<ul style="list-style-type: none"> Henderson L, Masson P, Craig JC, Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, Webster AC. Treatment for lupus nephritis. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD002922. 	RS	Versión pasada de Tunnicliffe 2018.
<ul style="list-style-type: none"> Henderson LK, Masson P, Craig JC, Roberts MA, Flanc RS, Strippoli GF, Webster AC. Induction and maintenance treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Kidney Dis. 2013 Jan;61(1):74-87. 	RS	Noe evalúa comparador.
<ul style="list-style-type: none"> Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Induction and maintenance therapy for lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. Lupus. 2010 May;19(6):703-10. 	RS	Evalúa ciclofosfamida como intervención.
<ul style="list-style-type: none"> Navaneethan SD, Viswanathan G, Strippoli GF. Treatment options for proliferative lupus nephritis: an update of clinical trial evidence. Drugs. 2008;68(15):2095-104. 	RS	Revisión de literatura.
<ul style="list-style-type: none"> Bertsias G, Boumpas DT. Update on the management of lupus nephritis: let the treatment fit the patient. Nat Clin Pract Rheumatol. 2008 Sep;4(9):464-72. 	RN	Actualización, revisión de literatura. No es el diseño que se busca.
<ul style="list-style-type: none"> Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, Chadban SJ, Kerr PG, Atkins RC. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Kidney Dis. 2004 Feb;43(2):197-208. 	RS	Evalúa ciclofosfamida como intervención, no evalúa en fase de mantenimiento.

RN: Revisión narrativa.

UR: Umbrella review.

CE: Estudio de costo-efectividad.

Listado de citas evaluadas a texto completo e incluidas:

Estudios	Diseño
PICO N° 6:	
<ul style="list-style-type: none"> Zhang H, Zhou M, Han X, Yang Y, Yu X. Mycophenolate mofetil in the treatment of Chinese patients with lupus nephritis: A PRISMA-compliant meta-analysis. <i>Medicine (Baltimore)</i>. 2020 Aug 14;99(33):e21121. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Deng J, Xie H, Zhu L, Luo L, Xie H. Maintenance therapy for lupus nephritis with mycophenolate mofetil or azathioprine. A meta-analysis. <i>Clin Nephrol</i>. 2019 Mar;91(3):172-179. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Tunnicliffe DJ, Palmer SC, Henderson L, Masson P, Craig JC, Tong A, Singh-Grewal D, Flanc RS, Roberts MA, Webster AC, Strippoli GF. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. <i>Cochrane Database Syst Rev</i>. 2018 Jun 29;6(6):CD002922. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Palmer SC, Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, Mavridis D, Tonelli M, Johnson DW, Craig JC, Tong A, Strippoli GFM. Induction and Maintenance Immunosuppression Treatment of Proliferative Lupus Nephritis: A Network Meta-analysis of Randomized Trials. <i>Am J Kidney Dis</i>. 2017 Sep;70(3):324-336. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Lee YH, Song GG. Comparative efficacy and safety of tacrolimus, mycophenolate mofetil, azathioprine, and cyclophosphamide as maintenance therapy for lupus nephritis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Z Rheumatol</i>. 2017 Dec;76(10):904-912. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Singh JA, Hossain A, Kotb A, Oliveira A, Mudano AS, Grossman J, Winthrop K, Wells GA. Treatments for Lupus Nephritis: A Systematic Review and Network Metaanalysis. <i>J Rheumatol</i>. 2016 Oct;43(10):1801-1815. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Tian SY, Feldman BM, Beyene J, Brown PE, Uleryk EM, Silverman ED. Immunosuppressive Therapies for the Maintenance Treatment of Proliferative Lupus Nephritis: A Systematic Review and Network Metaanalysis. <i>J Rheumatol</i>. 2015 Aug;42(8):1392-400. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Maneiro JR, Lopez-Canoa N, Salgado E, Gomez-Reino JJ. Maintenance therapy of lupus nephritis with mycophenolate or azathioprine: systematic review and meta-analysis. <i>Rheumatology (Oxford)</i>. 2014 May;53(5):834-8. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Feng L, Deng J, Huo DM, Wu QY, Liao YH. Mycophenolate mofetil versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis: a meta-analysis. <i>Nephrology (Carlton)</i>. 2013 Feb;18(2):104-10. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Zhu B, Chen N, Lin Y, Ren H, Zhang W, Wang W, Pan X, Yu H. Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Nephrol Dial Transplant</i>. 2007 Jul;22(7):1933-42. 	RS

Anexo N° 3: Tablas de evaluación de calidad y riesgo de sesgo en los estudios

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

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2:

Ítems del instrumento	Tunnicliffe (2018)
1. La pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyeron los componentes PICO	X
2. Se estableció un protocolo a priori y se justifica cualquier desviación del protocolo	X
3. Se justificó la selección de los diseños de estudios que se incluyeron en la revisión	X
4. Se usó una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva	X
5. La selección de los estudios fue realizada por duplicado	X
6. La extracción de los datos fue realizada por duplicado	X
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y se justificó la razón de exclusión de cada uno	X
8. Se describieron los estudios incluidos en detalle	X
9. Se usó una técnica satisfactoria para la evaluación de sesgos de cada estudio seleccionado	X
10. Se reportó el origen de los financiamientos de cada estudio incluido	X
11. Se usaron los métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados (meta-análisis)	X
12. Se evaluó el potencial impacto del riesgo de sesgos de los estudios individuales en los resultados del meta-análisis	X
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados	X
14. Se explicó satisfactoriamente y se discutió la heterogeneidad observada en los resultados	X
15. Se evaluó adecuadamente el sesgo de publicación y se discutió su probable impacto en los resultados	-
16. Se declararon los conflictos de interés	X
Puntaje	15/16
Confianza General	Baja

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

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2:

Ítems del instrumento	Zhang (2020)	Thong (2019)	Tunncliffe (2018)	Tang (2018)
1. La pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyeron los componentes PICO	X	X	X	X
2. Se estableció un protocolo a priori y se justifica cualquier desviación del protocolo	X	-	X	X
3. Se justificó la selección de los diseños de estudios que se incluyeron en la revisión	X	-	X	X
4. Se usó una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva	X	-	X	-
5. La selección de los estudios fue realizada por duplicado	X	-	X	X
6. La extracción de los datos fue realizada por duplicado	X	-	X	X
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y se justificó la razón de exclusión de cada uno	-	-	X	-
8. Se describieron los estudios incluidos en detalle	X	-	X	X
9. Se usó una técnica satisfactoria para la evaluación de sesgos de cada estudio seleccionado	X	X	X	X
10. Se reportó el origen de los financiamientos de cada estudio incluido	-	-	X	-
11. Se usaron los métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados (meta-análisis)	X	X	X	-
12. Se evaluó el potencial impacto del riesgo de sesgos de los estudios individuales en los resultados del meta-análisis	-	-	X	X
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados	X	-	X	X
14. Se explicó satisfactoriamente y se discutió la heterogeneidad observada en los resultados	X	X	X	X
15. Se evaluó adecuadamente el sesgo de publicación y se discutió su probable impacto en los resultados	X	-	-	X
16. Se declararon los conflictos de interés	X	X	X	X
Puntaje	13/16	5/16	15/16	12/16
Confianza General	Baja	Críticamente baja	Baja	Críticamente baja

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

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2:

Ítems del instrumento	Tian (2017)	Tunncliffe (2018)	Bae (2019)
1. La pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyeron los componentes PICO	X	X	X
2. Se estableció un protocolo a priori y se justifica cualquier desviación del protocolo	X	X	X
3. Se justificó la selección de los diseños de estudios que se incluyeron en la revisión	X	X	X
4. Se usó una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva	X	X	X
5. La selección de los estudios fue realizada por duplicado	X	X	X
6. La extracción de los datos fue realizada por duplicado	X	X	X
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y se justificó la razón de exclusión de cada uno	-	X	X
8. Se describieron los estudios incluidos en detalle	X	X	X
9. Se usó una técnica satisfactoria para la evaluación de sesgos de cada estudio seleccionado	X	X	X
10. Se reportó el origen de los financiamientos de cada estudio incluido	-	X	-
11. Se usaron los métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados (meta-análisis)	X	X	X
12. Se evaluó el potencial impacto del riesgo de sesgos de los estudios individuales en los resultados del meta-análisis	-	X	X
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados	-	X	X
14. Se explicó satisfactoriamente y se discutió la heterogeneidad observada en los resultados	X	X	X
15. Se evaluó adecuadamente el sesgo de publicación y se discutió su probable impacto en los resultados	X	-	-
16. Se declararon los conflictos de interés	X	X	X
Puntaje	12/16	15/16	14/16
Confianza General	Baja	Baja	Moderado

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

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2:

Ítems del instrumento	Kostopoulou (2020)	Zhou (2019)	Thong (2019)	Tunnicliffe (2018)	Tang (2018)	Signh (a) (2016)	Signh (b) (2016)	Hannah (2016)	Lee (2015)	Tian (2014)	Deng (2012)
1. La pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyeron los componentes PICO	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
2. Se estableció un protocolo a priori y se justifica cualquier desviación del protocolo	-	-	-	X	X	X	X	-	-	-	-
3. Se justificó la selección de los diseños de estudios que se incluyeron en la revisión	-	-	-	X	-	X	X	-	X	X	X
4. Se usó una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-
5. La selección de los estudios fue realizada por duplicado	X	X	-	X	X	X	X	-	-	-	X
6. La extracción de los datos fue realizada por duplicado	X	-	-	X	X	X	X	-	-	X	X
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y se justificó la razón de exclusión de cada uno	-	-	-	X	-	-	-	-	-	X	-
8. Se describieron los estudios incluidos en detalle	-	X	-	X	X	-	-	-	-	-	-
9. Se usó una técnica satisfactoria para la evaluación de sesgos de cada estudio seleccionado	X	-	X	X	X	X	X	-	X	X	-
10. Se reportó el origen de los financiamientos de cada estudio incluido	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-
11. Se usaron los métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados (meta-análisis)	No se realizó MA	-	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12. Se evaluó el potencial impacto del riesgo de sesgos de los estudios individuales en los resultados del meta-análisis	No se realizó MA	-	-	X	-	-	-	X	-	X	-
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados	X	-	-	X	-	-	-	-	-	X	X
14. Se explicó satisfactoriamente y se discutió la heterogeneidad observada en los resultados	X	-	X	X	-	X	X	X	X	X	X
15. Se evaluó adecuadamente el sesgo de publicación y se discutió su probable impacto en los resultados	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-
16. Se declararon los conflictos de interés	X	X	X	X	X	X	X		X		X
Puntaje	7/14	4/16	5/16	15/16	8/16	9/16	9/16	4/16	6/16	10/16	8/16

Confianza General	Críticam ente baja	Crítica ment e baja	Crítica ment e baja	Baja	Crítica ment e baja	Crítica mente baja					
-------------------	--------------------------	---------------------------	---------------------------	------	---------------------------	---------------------------	---------------------------	---------------------------	---------------------------	---------------------------	--------------------------

Evaluación de los ECA con el instrumento para evaluar riesgo de sesgo de Cochrane:

Tipo de sesgo	Ítems del instrumento	Mok (2016)	Yap (2012)
Sesgo de selección	Generación de la secuencia de aleatorización	Bajo riesgo	Poco claro
	Ocultamiento de la asignación	Poco claro	Poco claro
Sesgo de realización	Cegamiento de los participantes y del personal	Alto riesgo	Alto riesgo
Sesgo de detección	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Poco claro	Poco claro
Sesgo de desgaste	Manejo de los datos de resultado incompletos	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Sesgo de notificación	Notificación selectiva de resultados	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Otros sesgos	Otros sesgos	Bajo riesgo	Bajo riesgo

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

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2:

Ítems del instrumento	Zhou (a) (2019)	Zhou (b) (2019)	Thong (2019)	Tunncliffe (2018)	Deng (2018)	Palmer (2017)	Hannah (2016)	Kraaij (2016)
1. La pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyeron los componentes PICO	X	X	X	X	X	X	X	X
2. Se estableció un protocolo a priori y se justifica cualquier desviación del protocolo	-	-	-	X	-	X	-	-
3. Se justificó la selección de los diseños de estudios que se incluyeron en la revisión	X	-	-	X	X	X	-	-
4. Se usó una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva	-	-	-	X	X	X	-	-
5. La selección de los estudios fue realizada por duplicado	X	X	-	X	X	X	-	X
6. La extracción de los datos fue realizada por duplicado	-	-	-	X	X	X	-	-
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y se justificó la razón de exclusión de cada uno	-	-	-	X	-	-	-	-
8. Se describieron los estudios incluidos en detalle	X	X	-	X	X	X	-	-
9. Se usó una técnica satisfactoria para la evaluación de sesgos de cada estudio seleccionado	-	-	X	X	X	X	-	-
10. Se reportó el origen de los financiamientos de cada estudio incluido	-	-	-	X	-	X	-	-
11. Se usaron los métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados (meta-análisis)	-	-	X	X	X	X	X	-
12. Se evaluó el potencial impacto del riesgo de sesgos de los estudios individuales en los resultados del meta-análisis	-	-	-	X	-	-	X	-
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados	-	-	-	X	-	X	-	-
14. Se explicó satisfactoriamente y se discutió la heterogeneidad observada en los resultados	-	-	X	X	-	X	X	-
15. Se evaluó adecuadamente el sesgo de publicación y se discutió su probable impacto en los resultados	-	-	-	-	-	-	-	-
16. Se declararon los conflictos de interés	-	X	X	X	-	X	-	X
Puntaje	4/16	4/16	5/16	15/16	8/16	13/16	4/16	3/16
Confianza General	Críticamente baja	Críticamente baja	Críticamente baja	Baja	Críticamente baja	Críticamente baja	Críticamente baja	Críticamente baja

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?

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2:

Ítems del instrumento	Zhu (2007)	Feng (2014)	Maneiro (2014)	Tian (2015)	Lee (2016)	Signh (2016)	Palmer (2017)	Tunncliffe (2018)	Deng (2019)	Zhang (2020)
1. La pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyeron los componentes PICO	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
2. Se estableció un protocolo a priori y se justifica cualquier desviación del protocolo	-	-	-	-	-	X	X	-	-	X
3. Se justificó la selección de los diseños de estudios que se incluyeron en la revisión	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
4. Se usó una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva	X	-	X	-	-	-	X	-	-	X
5. La selección de los estudios fue realizada por duplicado	X	X	X	X	-	X	X	X	X	X
6. La extracción de los datos fue realizada por duplicado	X	-	-	X	-	X	X	X	X	X
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y se justificó la razón de exclusión de cada uno	-	-	X	X	-	-	-	X	-	-
8. Se describieron los estudios incluidos en detalle	-	-	-	-	-	-	X	X	X	X
9. Se usó una técnica satisfactoria para la evaluación de sesgos de cada estudio seleccionado	-	-	-	X	-	X	X	X	X	X
10. Se reportó el origen de los financiamientos de cada estudio incluido	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-
11. Se usaron los métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados (meta-análisis)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12. Se evaluó el potencial impacto del riesgo de sesgos de los estudios individuales en los resultados del meta-análisis	X	-	-	-	X	X	-	X	-	X
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados	-	-	-	-	-	-	X	X	-	X
14. Se explicó satisfactoriamente y se discutió la heterogeneidad observada en los resultados	X	-	X	X	X	-	X	X	-	-
15. Se evaluó adecuadamente el sesgo de publicación y se discutió su probable impacto en los resultados	-	-	-	X	-	-	-	-	X	X
16. Se declararon los conflictos de interés	-	X	X	-	X	-	X	X	X	-
Puntaje	8/16	5/16	8/16	9/16	6/16	8/16	13/16	12/16	9/16	12/16
Confianza General	Críticamente baja	Baja								

Anexo N° 4: Consideraciones de implementación y monitoreo

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

Consideraciones de implementación:

- Se debería verificar el abastecimiento de estos fármacos en los distintos centros hospitalarios. En caso algún centro hospitalario no cuente con la disponibilidad de estos fármacos, se debería reabastecer oportunamente y/o implementar un formato que permita la referencia farmacológica.
- Se considera importante implementar un formato de consentimiento informado, para informar al paciente sobre los potenciales beneficios y daños del tratamiento para fase de inducción, previo a la administración de estos fármacos.

Monitoreo y evaluación:

El GEG considera que se debe evaluar:

- La proporción de paciente con nefritis lúpica (NL) de clase I a II no refractarios, en fase de inducción que reciben glucocorticoides orales a dosis media:
 - Fórmula: N° de pacientes con NL de clase I a II no refractarios, en fase de inducción que reciben glucocorticoides orales a dosis media / N° de pacientes con NL de clase I a II no refractarios, en fase de inducción que presentan proteinuria en rango nefrótico.
 - Fórmula: N° de pacientes con NL de clase I a II no refractarios, en fase de inducción que reciben glucocorticoides orales a dosis media / N° de pacientes con NL de clase I a II no refractarios, en fase de inducción que no presentan proteinuria en rango nefrótico.
 - Fórmula: N° de pacientes con NL de clase I a II no refractarios, en fase de inducción que reciben inmunosupresores / N° de pacientes con NL de clase I a II no refractarios, en fase de inducción que presentan proteinuria en rango nefrótico
 - Fórmula: N° de pacientes con NL de clase I a II no refractarios, en fase de inducción que reciben inmunosupresores / N° de pacientes con NL de clase I a II no refractarios, en fase de inducción que no presentan proteinuria en rango nefrótico.
 - Fuente: esto se puede obtener de la historia clínica o registros sistema de vigilancia de EsSalud.
- La proporción de paciente con nefritis lúpica (NL) de clase III a V no refractarios en fase que reciben glucocorticoides orales a dosis media:
 - Fórmula: N° de pacientes con NL de clase III a V no refractarios, en fase de inducción que reciben glucocorticoides orales a dosis media / N° de pacientes con NL de clase III a V no refractarios, en fase de inducción.
 - Fuente: esto se puede obtener de la historia clínica o registros sistema de vigilancia de EsSalud.

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

Consideraciones de implementación:

- Se debería verificar el abastecimiento de estos fármacos en los distintos centros hospitalarios según la carga de pacientes que los requieran y las restricciones sobre las especialidades autorizadas a brindarlos. En caso algún centro hospitalario no cuente con la disponibilidad de estos fármacos, se debería reabastecer oportunamente y/o implementar un formato que permita la referencia farmacológica.
- Se considera importante implementar un formato de consentimiento informado, para informar al paciente sobre los potenciales beneficios y daños del tratamiento para fase de inducción, previo a la administración de estos fármacos.

Monitoreo y evaluación:

El GEG considera que se debe evaluar:

- La proporción de paciente con nefritis lúpica (NL) de clase III a IV no refractarios en fase de inducción que recibe MMF / CYC endovenosa más GC:
 - Fórmula: N° de pacientes con NL clase III a IV no refractarios, en fase de inducción que reciben MMF más GC / N° de pacientes con NL clase III a IV no refractarios, en fase de inducción.
 - Fórmula: N° de pacientes con NL clase III a IV no refractarios, en fase de inducción que reciben CYC endovenosa más GC / N° de pacientes con NL clase III a IV no refractarios, en fase de inducción.
 - Fuente: esto se puede obtener de la historia clínica o registros sistema de vigilancia de EsSalud.
- La proporción de paciente con nefritis lúpica (NL) de clase V no refractarios en fase de inducción que recibe MMF / CYC endovenosa más GC:
 - Fórmula: N° de pacientes con NL clase V no refractarios, en fase de inducción que reciben MMF más GC / N° de pacientes con NL clase V no refractarios, en fase de inducción.
 - Fórmula: N° de pacientes con NL clase V no refractarios, en fase de inducción que reciben CYC endovenosa más GC / N° de pacientes con NL clase V no refractarios, en fase de inducción.
 - Fuente: esto se puede obtener de la historia clínica o registros sistema de vigilancia de EsSalud.

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

Consideraciones de implementación:

- Se debería verificar el abastecimiento de estos fármacos en los distintos centros hospitalarios según la carga de pacientes que los requieran y las restricciones sobre las especialidades autorizadas a brindarlos. En caso algún centro hospitalario no cuente con la disponibilidad de estos fármacos, se debería reabastecer oportunamente y/o implementar un formato que permita la referencia farmacológica.
- Se considera importante implementar un formato de consentimiento informado, para informar al paciente sobre los potenciales beneficios y daños del tratamiento para fase de inducción, previo a la administración de estos fármacos.

Monitoreo y evaluación:

El GEG considera que se debe evaluar:

- La proporción de paciente con nefritis lúpica (NL) de clase III a IV no refractarios en fase de inducción que recibe CYC endovenosa a dosis baja / CYC endovenosa a dosis alta más GC:
 - Fórmula: $\frac{\text{N}^\circ \text{ de pacientes con NL clase III a IV no refractarios, en fase de inducción que reciben CYC endovenosa a dosis baja más GC}}{\text{N}^\circ \text{ de pacientes con NL clase III a IV no refractarios, en fase de inducción}}$
 - Fórmula: $\frac{\text{N}^\circ \text{ de pacientes con NL clase III a IV no refractarios, en fase de inducción que reciben CYC endovenosa a dosis alta más GC}}{\text{N}^\circ \text{ de pacientes con NL clase III a IV no refractarios, en fase de inducción}}$
 - Fuente: esto se puede obtener de la historia clínica o registros sistema de vigilancia de EsSalud.
- La proporción de paciente con nefritis lúpica (NL) de clase V no refractarios en fase de inducción que recibe CYC endovenosa a dosis baja / CYC endovenosa a dosis alta más GC:
 - Fórmula: $\frac{\text{N}^\circ \text{ de pacientes con NL clase V no refractarios, en fase de inducción que reciben CYC endovenosa a dosis baja más GC}}{\text{N}^\circ \text{ de pacientes con NL clase V no refractarios, en fase de inducción}}$
 - Fórmula: $\frac{\text{N}^\circ \text{ de pacientes con NL clase V no refractarios, en fase de inducción que reciben CYC endovenosa a dosis alta más GC}}{\text{N}^\circ \text{ de pacientes con NL clase V no refractarios, en fase de inducción}}$
 - Fuente: esto se puede obtener de la historia clínica o registros sistema de vigilancia de EsSalud.

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

Consideraciones de implementación:

- Se debería verificar el abastecimiento de estos fármacos en los distintos centros hospitalarios según la carga de pacientes que los requieran y las restricciones sobre las especialidades autorizadas a brindarlos. En caso algún centro hospitalario no cuente con la disponibilidad de estos fármacos, se debería reabastecer oportunamente y/o implementar un formato que permita la referencia farmacológica.
- Se considera importante implementar un formato de consentimiento informado, para informar al paciente sobre los potenciales beneficios y daños del tratamiento para fase de inducción, previo a la administración de estos fármacos.

Monitoreo y evaluación:

El GEG considera que se debe evaluar:

- La proporción de paciente con nefritis lúpica (NL) de clase III a IV no refractarios en fase de inducción que recibe TAC más GC:
 - Fórmula: N° de pacientes con NL clase III a IV no refractarios, en fase de inducción que reciben TAC más GC / N° de pacientes con NL clase III a IV no refractarios, en fase de inducción.
 - Fuente: esto se puede obtener de la historia clínica o registros sistema de vigilancia de EsSalud.
- La proporción de paciente con nefritis lúpica (NL) de clase V no refractarios en fase de inducción que recibe TAC más GC:
 - Fórmula: N° de pacientes con NL clase V no refractarios, en fase de inducción que reciben TAC más GC / N° de pacientes con NL clase V no refractarios, en fase de inducción.
 - Fuente: esto se puede obtener de la historia clínica o registros sistema de vigilancia de EsSalud.

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

Consideraciones de implementación:

- Se debería verificar el abastecimiento de estos fármacos en los distintos centros hospitalarios según la carga de pacientes que los requieran y las restricciones sobre las especialidades autorizadas a brindarlos. En caso algún centro hospitalario no cuente con la disponibilidad de estos fármacos, se debería reabastecer oportunamente y/o implementar un formato que permita la referencia farmacológica.
- Se considera importante implementar un formato de consentimiento informado, para informar al paciente sobre los potenciales beneficios y daños del tratamiento para fase de inducción, previo a la administración de estos fármacos.

Monitoreo y evaluación:

El GEG considera que se debe evaluar:

- La proporción de paciente con nefritis lúpica (NL) de clase III a IV no refractarios en fase de inducción que recibe TAC más MMF (terapia multitarget) más GC:
 - Fórmula: N° de pacientes con NL clase III a IV no refractarios, en fase de inducción que reciben TAC más MMF (terapia multitarget) más GC / N° de pacientes con NL clase III a IV no refractarios, en fase de inducción.
 - Fuente: esto se puede obtener de la historia clínica o registros sistema de vigilancia de EsSalud.
- La proporción de paciente con nefritis lúpica (NL) de clase V no refractarios en fase de inducción que recibe TAC más MMF (terapia multitarget) más GC:
 - Fórmula: N° de pacientes con NL clase V no refractarios, en fase de inducción que reciben TAC más MMF (terapia multitarget) más GC / N° de pacientes con NL clase V no refractarios, en fase de inducción.
 - Fuente: esto se puede obtener de la historia clínica o registros sistema de vigilancia de EsSalud.

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?

Consideraciones de implementación:

- Se debería verificar el abastecimiento de estos fármacos en los distintos centros hospitalarios según la carga de pacientes que los requieran y las restricciones sobre las especialidades autorizadas a brindarlos. En caso algún centro hospitalario no cuente con la disponibilidad de estos fármacos, se debería reabastecer oportunamente y/o implementar un formato que permita la referencia farmacológica.
- Se considera importante implementar un formato de consentimiento informado, para informar al paciente sobre los potenciales beneficios y daños del tratamiento para fase de inducción, previo a la administración de estos fármacos.

Monitoreo y evaluación:

El GEG considera que se debe evaluar:

- La proporción de paciente con nefritis lúpica (NL) de clase III a IV no refractarios en fase de mantenimiento que recibe MMF / AZA más GC:
 - Fórmula: N° de pacientes con NL clase III a IV no refractarios, en fase de mantenimiento que reciben MMF más GC / N° de pacientes con NL clase III a IV no refractarios, en fase de mantenimiento.
 - Fórmula: N° de pacientes con NL clase III a IV no refractarios, en fase de mantenimiento que reciben AZA más GC / N° de pacientes con NL clase III a IV no refractarios, en fase de mantenimiento.
 - Fuente: esto se puede obtener de la historia clínica o registros sistema de vigilancia de EsSalud.
- La proporción de paciente con nefritis lúpica (NL) de clase V no refractarios en fase de mantenimiento que recibe MMF / AZA más GC:
 - Fórmula: N° de pacientes con NL clase V no refractarios, en fase de mantenimiento que reciben MMF más GC / N° de pacientes con NL clase V no refractarios, en fase de mantenimiento.
 - Fórmula: N° de pacientes con NL clase V no refractarios, en fase de mantenimiento que reciben AZ más GC / N° de pacientes con NL clase V no refractarios, en fase de mantenimiento.
 - Fuente: esto se puede obtener de la historia clínica o registros sistema de vigilancia de EsSalud.

Anexo N° 5: Prioridades de investigación

Prioridades de investigación:

El GEG consideró que para una mejor toma de decisiones respecto a la pregunta clínica en cuestión, es necesario realizar los siguientes trabajos de investigación:

Pregunta 1	Evaluar la eficacia y seguridad de GC a dosis media en comparación con GC a dosis alta, en adultos con NL lúpica de clase I a II y III a V, no refractarios en fase de inducción, en EsSalud.
Pregunta 2	Evaluar la eficacia y seguridad de MMF en comparación con CYC endovenosa, ambos en combinación con GC, en adultos con NL lúpica de clase III a IV y V, no refractarios en fase de inducción, en EsSalud.
Pregunta 3	Evaluar la eficacia y seguridad de CYC endovenosa a dosis baja en comparación con CYC endovenosa a dosis alta, ambos en combinación con GC, en adultos con NL lúpica de clase III a IV y V, no refractarios en fase de inducción, en EsSalud.
Pregunta 4	Evaluar la eficacia y seguridad de TAC en comparación con MMF o CYC endovenosa, todos en combinación con GC, en adultos con NL lúpica de clase III a IV y V, no refractarios en fase de inducción, en EsSalud.
Pregunta 5	Evaluar la eficacia y seguridad de la terapia multitarget en comparación con MMF o CYC endovenosa, todos en combinación con GC, en adultos con NL lúpica de clase III a IV y V, no refractarios en fase de inducción, en EsSalud.
Pregunta 6	Evaluar la eficacia y seguridad de MMF en comparación con AZA, ambos en combinación con GC, en adultos con NL lúpica de clase III a IV y V, no refractarios en fase de mantenimiento, en EsSalud.

Anexo N° 6: Priorización de recomendaciones trazadoras

La priorización de recomendaciones trazadoras se llevó a cabo en dos fases o etapas. En la primera etapa se priorizó los enunciados que tengan el mayor impacto clínico para el paciente. Para ello, se asignaron puntajes a cada enunciado considerando lo siguiente:

criterio	Definición operacional	Valoración y Ponderación
Impacto clínico en el paciente	Se refiere a las consecuencias de la implementación del enunciado sobre los problemas de salud del paciente. Por ejemplo: si la implementación de un enunciado mejorará de forma importante la supervivencia de los pacientes, este enunciado tendrá un muy alto impacto.	<ul style="list-style-type: none"> • Muy alto: 5 • Alto: 4 • Medio: 3 • Bajo: 2 • Muy bajo: 1

Los resultados fueron los siguientes:

Enunciados	Impacto clínico
En adultos con NL clase III a V no refractarios en fase de inducción, primero brindar pulsos de GC endovenosos (metilprednisolona a 0.25-0.50 g/día o equivalentes durante uno a tres días) y luego brindar GC orales en combinación con algún inmunosupresor para disminuir las dosis acumuladas de GC.	4.57
En adultos con NL clase I a V no refractarios, se debe coadministrar antimaláricos (ej. hidroxiquina a dosis que no exceda los 5 mg/kg/día vía oral y disminuirla gradualmente) como parte del cuidado estándar durante las fases de inducción y mantenimiento, a menos que hubiera alguna contraindicación.	4.38
Considerar definir respuesta renal completa cuando se obtenga: a) Proteinuria ≤ 0.8 g/día y, b) Empeoramiento de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) no mayor a 20% del valor basal o una TFGe ≥ 60 mL/min/1.73 m ² .	4.13
En adultos con NL clase I a V no refractarios que presenten proteinuria > 500 mg/día o hipertensión arterial, brindar inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II) a dosis recomendadas por guías de práctica clínica basadas en evidencia.	4.00
Considerar las siguientes dosis de inicio de GC orales: a) Dosis medias: prednisona a 0.3-0.5 mg/kg/día o equivalentes, b) Dosis altas: prednisona a 1 mg/kg/día o equivalentes. Luego, disminuirla progresivamente hasta ≤ 5 mg/día o equivalentes, excepto cuando otras manifestaciones lúpicas requieran administrar dosis mayores.	4.00
En adultos con NL clase III a IV no refractarios, sugerimos brindar -en combinación con glucocorticoides- MMF en lugar de CYC endovenosa, como terapia inicial de la fase de inducción. Recomendación condicional a favor de la intervención. Certeza: Baja (⊕⊕⊖⊖)	4.00
En adultos con NL clase I a V no refractarios, considere brindar estatinas en base a los niveles lipídicos y riesgo cardiovascular a 10 años. Brindar las estatinas a dosis recomendadas por guías de práctica clínica basadas en evidencia.	3.88
Considerar definir respuesta renal parcial cuando se obtenga: a) Reducción de la proteinuria $\geq 50\%$ del valor basal y ≤ 3 g/día y, b) Empeoramiento de la TFGe basal no mayor a 20% del valor basal.	3.88
En adultos con NL clase V no refractarios, sugerimos brindar -en combinación con glucocorticoides- MMF en lugar de CYC endovenosa, como terapia inicial de la fase de inducción. Recomendación condicional a favor de la intervención. Certeza: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)	3.88
Considerar la siguiente dosis de MMF: 2-3 g/día por vía oral durante seis meses.	3.88
En adultos con NL clase III a V se podría considerar optar por el uso de CYC endovenosa como terapia inicial en casos especiales: cuando no se contemple el embarazo y/o cuando las comorbilidades, presencia de otras manifestaciones lúpicas o contraindicaciones a otros fármacos para inducción hagan revalorar esta decisión.	3.88
Considerar las siguientes dosis: a) MMF: 1-2 g/día por vía oral durante tres a cinco años. b) AZA: 1.5-2 mg/kg/día por vía oral durante tres a cinco años.	3.88
Durante la fase de mantenimiento continuar disminuyendo gradualmente la dosis de glucocorticoides (GC) a la mínima posible (prednisona ≤ 5 mg/día o equivalentes), excepto cuando otras manifestaciones lúpicas requieran administrar dosis mayores. Podría considerarse la discontinuación de los GC cuando la respuesta renal completa se mantenga por 12 meses o más pero esta decisión debe ser individualizada teniendo en cuenta la actividad de la enfermedad, y presencia de comorbilidades.	3.88
En adultos con NL clase III a V no refractarios, sugerimos considerar iniciar la fase de inducción brindando GC orales a dosis medias en lugar dosis altas en combinación con algún inmunosupresor. Recomendación condicional a favor de la intervención. Certeza: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)	3.75
En adultos con NL clase I a V se podría considerar el uso de GC orales a dosis altas en casos especiales: en los que la gravedad de la enfermedad y/o la presencia de otras manifestaciones lúpicas hagan revalorar la decisión.	3.75
En adultos con NL clase III a IV no refractarios, en quienes se decida iniciar la fase de inducción con CYC endovenosa en combinación con glucocorticoides, sugerimos brindar dosis bajas en lugar de dosis altas. Recomendación condicional a favor de la intervención. Certeza: Baja (⊕⊕⊖⊖)	3.75
Considerar las siguientes dosis de CYC endovenosa: a) Dosis bajas: 0.5 g cada 15 días por vía endovenosa hasta completar seis dosis. b) Dosis altas: 0.5-1 g/m ² /mes por vía endovenosa durante seis meses.	3.75

Cuando se brinde CYC endovenosa, ajustar la dosis en curso en caso se presente deterioro de la función renal y/o daño hepático severo.	3.75
En adultos con NL clase III a IV, para elegir iniciar con TAC o CYC endovenosa considerar: contraindicaciones para el uso de alguno de estos fármacos, deseo de embarazo (preferir TAC), presencia de deterioro de la función renal (preferir CYC endovenosa), y otras manifestaciones lúpicas que orienten la decisión.	3.75
Considerar lo siguiente respecto a la dosis de TAC: a) TAC: 0.05-0.15 mg/kg/día vía oral dividido en dos dosis durante seis meses. b) Si es posible, dosar los niveles séricos de TAC para alcanzar una concentración de 6-10 ng/mL en el primer y segundo mes, y de 4-8 ng/mL en los meses restantes.	3.75
En adultos con NL clase III a V se podría considerar el uso de TAC en lugar de MMF en casos especiales: cuando MMF este contraindicado, cuando el riesgo de herpes zoster implique consecuencias importantes para el paciente o para la continuidad del tratamiento, y/o cuando presencia de otras manifestaciones lúpicas hagan revalorar esta decisión.	3.75
En adultos con NL clase III a IV no refractarios, sugerimos brindar -en combinación con glucocorticoides- TAC más MMF [terapia multitarget] en lugar de CYC endovenosa, como terapia inicial de la fase de inducción. Recomendación condicional a favor de la intervención. Certeza: Baja (⊕⊕⊖⊖)	3.75
En adultos con NL clase V no refractarios, sugerimos brindar -en combinación con glucocorticoides- TAC más MMF [terapia multitarget] en lugar de CYC endovenosa, como terapia inicial de la fase de inducción. Recomendación condicional a favor de la intervención. Certeza: Baja (⊕⊕⊖⊖)	3.75
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: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)	3.75
Considerar las siguientes dosis de la terapia multitarget: a) TAC: 2-4 mg/día vía oral durante seis meses. b) MMF: 0.5-1 g/día vía oral durante seis meses.	3.71
En adultos con NL clase III a V se podría considerar el uso de CYC endovenosa a dosis altas en casos especiales: en los que la gravedad de la enfermedad y/o presencia de otras manifestaciones lúpicas hagan revalorar esta decisión.	3.63
En adultos con NL clase III a IV no refractarios, sugerimos brindar -en combinación con glucocorticoides- MMF en lugar de TAC, como terapia inicial de la fase de inducción. Recomendación condicional a favor del control. Certeza: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)	3.63
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.	3.63
En adultos con NL clase I a II no refractarios en fase de inducción: a) Cuando se presente proteinuria en rango nefrótico (> 3 g/día), considere brindar GC orales a dosis medias más inmunosupresores durante seis meses. Cuando no se presente proteinuria en rango nefrótico, la decisión sobre brindar estas terapias debe ser individualizada y tomando en cuenta la presencia de otras manifestaciones lúpicas. b) Considere brindar pulsos de GC endovenosos teniendo en cuenta otras manifestaciones de la enfermedad.	3.50
En adultos con NL clase III a V se podría considerar el uso de CYC endovenosa en casos especiales: cuando TAC o MMF estén contraindicados, ante deterioro de la función renal, y/o presencia de otras manifestaciones lúpicas que hagan revalorar esta decisión.	3.50
En adultos con NL clase III a IV no refractarios, sugerimos brindar -en combinación con glucocorticoides- TAC o CYC endovenosa, como terapia inicial de la fase de inducción. Recomendación condicional a favor de ambas opciones. Certeza: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)	3.38
En adultos con NL clase V no refractarios, sugerimos brindar -en combinación con glucocorticoides- MMF en lugar de TAC, como terapia inicial de la fase de inducción. Recomendación condicional a favor del control. Certeza: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)	3.38
En adultos con NL clase V no refractarios, en quienes se decida iniciar la fase de inducción con CYC endovenosa en combinación con glucocorticoides, sugerimos brindar CYC a dosis bajas o dosis altas. Recomendación condicional a favor de ambas opciones. Certeza: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)	3.13

El 30% del total de enunciados con los puntajes más altos superaron la primera etapa. Estos enunciados fueron los siguientes:

Enunciados que superaron la primera etapa
En adultos con NL clase III a V no refractarios en fase de inducción, primero brindar pulsos de GC endovenosos (metilprednisolona a 0.25-0.50 g/día o equivalentes durante uno a tres días) y luego brindar GC orales en combinación con algún inmunosupresor para disminuir las dosis acumuladas de GC.
En adultos con NL clase I a V no refractarios, se debe coadministrar antimaláricos (ej. hidroxicloroquina a dosis que no exceda los 5 mg/kg/día vía oral y disminuirla gradualmente) como parte del cuidado estándar durante las fases de inducción y mantenimiento, a menos que hubiera alguna contraindicación.
Considerar definir respuesta renal completa cuando se obtenga: a) Proteinuria ≤ 0.8 g/día y, b) Empeoramiento de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) no mayor a 20% del valor basal o una TFGe ≥ 60 mL/min/1.73 m ² .
En adultos con NL clase I a V no refractarios que presenten proteinuria > 500 mg/día o hipertensión arterial, brindar inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II) a dosis recomendadas por guías de práctica clínica basadas en evidencia.
Considerar las siguientes dosis de inicio de GC orales: a) Dosis medias: prednisona a 0.3-0.5 mg/kg/día o equivalentes, b) Dosis altas: prednisona a 1 mg/kg/día o equivalentes. Luego, disminuirla progresivamente hasta ≤ 5 mg/día o equivalentes, excepto cuando otras manifestaciones lúpicas requieran administrar dosis mayores.

En adultos con NL clase III a IV no refractarios, sugerimos brindar -en combinación con glucocorticoides- MMF en lugar de CYC endovenosa, como terapia inicial de la fase de inducción. Recomendación condicional a favor de la intervención. Certeza: Baja (⊕⊕⊖⊖)
En adultos con NL clase I a V no refractarios, considere brindar estatinas en base a los niveles lipídicos y riesgo cardiovascular a 10 años. Brindar las estatinas a dosis recomendadas por guías de práctica clínica basadas en evidencia.
Considerar definir respuesta renal parcial cuando se obtenga: a) Reducción de la proteinuria \geq 50% del valor basal y \leq 3 g/día y, b) Empeoramiento de la TFGe basal no mayor a 20% del valor basal.
En adultos con NL clase V no refractarios, sugerimos brindar -en combinación con glucocorticoides- MMF en lugar de CYC endovenosa, como terapia inicial de la fase de inducción. Recomendación condicional a favor de la intervención. Certeza: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
Considerar la siguiente dosis de MMF: 2-3 g/día por vía oral durante seis meses.
En adultos con NL clase III a V se podría considerar optar por el uso de CYC endovenosa como terapia inicial en casos especiales: cuando no se contemple el embarazo y/o cuando las comorbilidades, presencia de otras manifestaciones lúpicas o contraindicaciones a otros fármacos para inducción hagan revalorar esta decisión.
Considerar las siguientes dosis: a) MMF: 1-2 g/día por vía oral durante tres a cinco años. b) AZA: 1.5-2 mg/kg/día por vía oral durante tres a cinco años.
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.

En la segunda etapa, a partir de la lista de enunciados priorizados en la primera etapa, el GEG realizó una nueva priorización en base al impacto clínico en el paciente, impacto en el proceso de atención, costos de implementación y tipo de enunciado. Para ello se asignaron puntajes a cada enunciado considerando lo siguiente:

Crterios	Definición operacional	Valoración y Ponderación
Impacto clínico en el paciente	Se refiere a las consecuencias de la implementación del enunciado sobre los problemas de salud del paciente. <i>Por ejemplo: si la implementación de un enunciado mejorará de forma importante la supervivencia de los pacientes, este enunciado tendrá un muy alto impacto.</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Muy alto: 5 • Alto: 4 • Medio: 3 • Bajo: 2 • Muy bajo: 1
Impacto en el proceso de atención	Se refiere a qué tanto va a impactar la implementación del enunciado en el actual proceso de atención del paciente. <i>Por ejemplo: un enunciado que sólo implica brindar un fármaco disponible en todos los establecimiento tendría un bajo impacto. Por el contrario, un enunciado que implica cambiar el flujo de atención y entrenara un gran grupo de profesionales tendría un alto impacto.</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Muy alto: 5 • Alto: 4 • Medio: 3 • Bajo: 2 • Muy bajo: 1
Costos de implementación	Se refiere a cuán costosa será la implementación del enunciado.	<ul style="list-style-type: none"> • Muy bajos: 5 • Bajos: 4 • Medios: 3 • Altos: 2 • Muy altos: 1
Tipo de enunciado	Se refiere al tipo de recomendación según lo explicitado en la GPC.	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluación de Tecnología Sanitaria: 5 • Recomendación fuerte: 4 • Recomendación condicional: 3 • Buena práctica clínica: 2

Los resultados fueron los siguientes:

Enunciados	Impacto clínico	Impacto en el proceso de atención	Costos de implementación	Tipo de enunciado	Total
En adultos con NL clase III a IV no refractarios, sugerimos brindar -en combinación con glucocorticoides- MMF en lugar de CYC endovenosa, como terapia inicial de la fase de inducción. Recomendación condicional a favor de la intervención. Certeza: Baja (⊕⊕⊖⊖)	3.9	3.9	3.6	3	14.40
En adultos con NL clase V no refractarios, sugerimos brindar -en combinación con glucocorticoides- MMF en lugar de CYC endovenosa, como terapia inicial de	3.6	3.7	3.6	3	13.90

la fase de inducción. Recomendación condicional a favor de la intervención. Certeza: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)					
Considerar las siguientes dosis de inicio de GC orales: a) Dosis medias: prednisona a 0.3-0.5 mg/kg/día o equivalentes, b) Dosis altas: prednisona a 1 mg/kg/día o equivalentes. Luego, disminuirla progresivamente hasta ≤ 5 mg/día o equivalentes, excepto cuando otras manifestaciones lúpicas requieran administrar dosis mayores.	4.1	3.2	4.1	2	13.40
En adultos con NL clase I a V no refractarios, se debe coadministrar antimaláricos (ej. hidroxicloroquina a dosis que no exceda los 5 mg/kg/día vía oral y disminuirla gradualmente) como parte del cuidado estándar durante las fases de inducción y mantenimiento, a menos que hubiera alguna contraindicación.	4.1	3.1	3.9	2	13.10
Considerar definir respuesta renal parcial cuando se obtenga: a) Reducción de la proteinuria $\geq 50\%$ del valor basal y ≤ 3 g/día y, b) Empeoramiento de la TFGe basal no mayor a 20% del valor basal.	3.7	3.3	4	2	13.00
Durante la fase de mantenimiento continuar disminuyendo gradualmente la dosis de glucocorticoides (GC) a la mínima posible (prednisona ≤ 5 mg/día o equivalentes), excepto cuando otras manifestaciones lúpicas requieran administrar dosis mayores. Podría considerarse la discontinuación de los GC cuando la respuesta renal completa se mantenga por 12 meses o más pero esta decisión debe ser individualizada teniendo en cuenta la actividad de la enfermedad, y presencia de comorbilidades.	3.9	3.2	3.9	2	13.00
En adultos con NL clase III a V no refractarios en fase de inducción, primero brindar pulsos de GC endovenosos (metilprednisolona a 0.25-0.50 g/día o equivalentes durante uno a tres días) y luego brindar GC orales en combinación con algún inmunosupresor para disminuir las dosis acumuladas de GC.	3.9	3.4	3.6	2	12.90
Considerar definir respuesta renal completa cuando se obtenga: a) Proteinuria ≤ 0.8 g/día y, b) Empeoramiento de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) no mayor a 20% del valor basal o una TFGe ≥ 60 mL/min/1.73 m ² .	3.5	2.9	4.3	2	12.70
En adultos con NL clase III a V se podría considerar optar por el uso de CYC como terapia inicial en casos especiales: cuando no se contemple el embarazo y/o cuando las comorbilidades, presencia de otras manifestaciones lúpicas o contraindicaciones a otros fármacos para inducción hagan revalorar esta decisión.	3.7	3.3	3.7	2	12.70
Considerar la siguiente dosis de MMF: 2-3 g/día por vía oral durante seis meses.	3.7	3.3	3.6	2	12.60
En adultos con NL clase I a V no refractarios que presenten proteinuria > 500 mg/día o hipertensión arterial, brindar inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II) a dosis recomendadas por guías de práctica clínica basadas en evidencia.	3.7	3.1	3.7	2	12.50
En adultos con NL clase I a V no refractarios, considere brindar estatinas en base a los niveles lipídicos y riesgo cardiovascular a 10 años. Brindar las estatinas a dosis recomendadas por guías de práctica clínica basadas en evidencia.	3.5	3.2	3.7	2	12.40
Considerar las siguientes dosis: a) MMF: 1-2 g/día por vía oral durante tres a cinco años. b) AZA: 1.5-2 mg/kg/día por vía oral durante tres a cinco años.	3.5	3.3	3.6	2	12.40

Finalmente, se priorizaron las siguientes recomendaciones trazadoras:

Recomendaciones trazadoras
En adultos con NL clase III a IV no refractarios, sugerimos brindar -en combinación con glucocorticoides- MMF en lugar de CYC endovenosa, como terapia inicial de la fase de inducción. Recomendación condicional a favor de la intervención. Certeza: Baja (⊕⊕⊖⊖)
En adultos con NL clase V no refractarios, sugerimos brindar -en combinación con glucocorticoides- MMF en lugar de CYC endovenosa, como terapia inicial de la fase de inducción. Recomendación condicional a favor de la intervención. Certeza: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
Considerar las siguientes dosis de inicio de GC orales: a) Dosis medias: prednisona a 0.3-0.5 mg/kg/día o equivalentes, b) Dosis altas: prednisona a 1 mg/kg/día o equivalentes. Luego, disminuirla progresivamente hasta ≤ 5 mg/día o equivalentes, excepto cuando otras manifestaciones lúpicas requieran administrar dosis mayores.
En adultos con NL clase I a V no refractarios, se debe coadministrar antimaláricos (ej. hidroxicloroquina a dosis que no exceda los 5 mg/kg/día vía oral y disminuirla gradualmente) como parte del cuidado estándar durante las fases de inducción y mantenimiento, a menos que hubiera alguna contraindicación.