



## Artículo Especial

# Guía de práctica clínica para el tratamiento farmacológico inicial de nefritis lúpica en el Seguro Social del Perú (EsSalud)

## Clinical practice guideline for the initial pharmacological treatment of lupus nephritis in the Peruvian Social Security (EsSalud)

Manuel Francisco Ugarte-Gil<sup>(1,2,a,b)</sup>, Sergio Goicochea-Lugo<sup>(1,a)</sup>, Milton A. Romero-Robles<sup>(3,c)</sup>, Zhamanda N. Ortiz-Benique<sup>(4,c)</sup>, Milko Ugaz-Zegarra<sup>(5,a,d)</sup>, Juan E. Rodríguez-Mori<sup>(6,a,e)</sup>, Martín Gomez-Lujan<sup>(7,a,e)</sup>, Mirella Gutierrez-Vargas<sup>(8,a,b)</sup>, Vidia Lumbe-Díaz<sup>(9,a,b)</sup>, Luis Guevara-Rodríguez<sup>(5,a,b)</sup>, Jesús De la Jara<sup>(7,a,d)</sup>, Wilkerson Perez-Medina<sup>(6,a,b)</sup>, Paolo Huamanyauri-Saavedra<sup>(6,a,b)</sup>, Alvaro Hostia-Cardena<sup>(2,a,e)</sup>, Valentin Sottec-Roque<sup>(9,a,e)</sup>, Miguel Vilca-Flores<sup>(10,a,e)</sup>, Sandra Vargas-Marquez<sup>(9,a,e)</sup>, Carolina J. Delgado-Flores<sup>(1,a)</sup>, David García-Gomero<sup>(1,a)</sup>, Gandy Dolores-Maldonado<sup>(1,f)</sup>, Alvaro Taype-Rondan<sup>(11,a,g)</sup>, Stefany Salvador-Salvador<sup>(1,h)</sup>, Lourdes Carrera-Acosta<sup>(1,a,i)</sup>

DOI

<https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2021.144.1461>

### RESUMEN

**Introducción:** El presente artículo resume la guía de práctica clínica (GPC) para el tratamiento farmacológico inicial nefritis lúpica en el Seguro Social del Perú (EsSalud).

**Objetivo:** Proveen recomendaciones clínicas basadas en evidencia para tratamiento farmacológico inicial de adultos con nefritis lúpica clase I a V no refractarios en EsSalud.

**Material y Métodos:** Se conformó un grupo elaborador de la guía (GEG) que incluyó médicos especialistas y metodólogos, el cual formuló preguntas clínicas. Se realizaron búsquedas sistemáticas de revisiones sistemáticas y -cuando fue considerado pertinente- estudios primarios en PubMed durante el 2021. Se seleccionó la evidencia para responder cada una de las preguntas clínicas planteadas. Se evaluó la certeza de evidencia usando la metodología Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE). En reuniones de trabajo periódicas, el GEG usó la metodología GRADE para revisar la evidencia y formular las recomendaciones. La GPC fue revisada por expertos externos antes de su aprobación. **Resultados:** La GPC abordó 6 preguntas clínicas, divididas en 2 temas: tratamiento inicial de la fase de inducción y mantenimiento. En base a dichas preguntas se formularon 11 recomendaciones (todas condicionales), 22 puntos de buena práctica clínica, y 2 flujogramas. **Conclusión:** Se emitieron recomendaciones basadas en evidencia para el manejo de pacientes con esta patología.

**Palabras Clave:** Lupus eritematoso sistémico; Nefritis lúpica; Guía de Práctica Clínica; Enfoque GRADE; Medicina Basada en la Evidencia (Fuente: DeCS-BIREME).

### ABSTRACT

**Background:** This article summarizes the clinical practice guideline (CPG) for the initial pharmacological treatment of lupus nephritis in the Social Security of Peru (EsSalud). **Objective:** To provide evidence-based clinical recommendations for initial pharmacological treatment of non-refractory adults with class I to V lupus nephritis in EsSalud. **Material and Methods:** A guideline development

### FILIACIÓN

- Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, EsSalud. Lima, Perú.
- Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud. Lima, Perú.
- Escuela de Medicina, Universidad Nacional del Santa. Nuevo Chimbote, Ancash, Perú.
- Facultad de Medicina, Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa. Arequipa, Perú.
- Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo, EsSalud. Chiclayo, Lambayeque, Perú.
- Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud. Callao, Lima, Perú.
- Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud. Lima, Perú.
- Hospital Suarez Angamos III, EsSalud. Lima, Perú.
- Hospital Adolfo Guevara Velasco, EsSalud. Cusco, Perú.
- Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo, EsSalud. Arequipa, Perú.
- Universidad San Ignacio de Loyola, Unidad de Investigación para la Generación y Síntesis de Evidencias en Salud, Lima, Perú.
  - Médico Cirujano.
  - Especialista en Reumatología.
  - Estudiante de Medicina.
  - Especialista en Medicina Interna.
  - Especialista en Nefrología.
  - Licenciada en Nutrición.
  - Maestro en Ciencias en Investigación Epidemiológica.
  - Licenciada en Obstetricia.
  - Especialista de Gestión en Salud.

### ORCID

- Manuel Francisco Ugarte-Gil / [0000-0003-1728-1999](https://orcid.org/0000-0003-1728-1999)
- Sergio Goicochea-Lugo / [0000-0002-0487-5547](https://orcid.org/0000-0002-0487-5547)
- Milton A. Romero-Robles / [0000-0003-1629-1706](https://orcid.org/0000-0003-1629-1706)
- Zhamanda N. Ortiz-Benique / [0000-0001-6608-0179](https://orcid.org/0000-0001-6608-0179)
- Milko Ugaz-Zegarra / [0000-0002-5595-7550](https://orcid.org/0000-0002-5595-7550)
- Juan E. Rodríguez-Mori / [0000-0002-9794-0327](https://orcid.org/0000-0002-9794-0327)
- Martín Gomez-Lujan / [0000-0002-7780-9444](https://orcid.org/0000-0002-7780-9444)
- Mirella Gutierrez-Vargas / [0000-0001-8858-7106](https://orcid.org/0000-0001-8858-7106)
- Vidia Lumbe-Díaz / [0000-0001-6449-5418](https://orcid.org/0000-0001-6449-5418)
- Luis Guevara-Rodríguez / [0000-0002-4063-349X](https://orcid.org/0000-0002-4063-349X)
- Jesús De la Jara / [0000-0003-0477-9827](https://orcid.org/0000-0003-0477-9827)
- Wilkerson Perez-Medina / [0000-0002-2376-2492](https://orcid.org/0000-0002-2376-2492)
- Paolo Huamanyauri-Saavedra / [0000-0003-2989-8515](https://orcid.org/0000-0003-2989-8515)
- Alvaro Hostia-Cardena / [0000-0003-2062-8535](https://orcid.org/0000-0003-2062-8535)
- Valentin Sottec-Roque / [0000-0002-2523-5135](https://orcid.org/0000-0002-2523-5135)
- Miguel Vilca-Flores / [0000-0001-9326-2031](https://orcid.org/0000-0001-9326-2031)
- Sandra Vargas-Marquez / [0000-0002-9451-1818](https://orcid.org/0000-0002-9451-1818)
- Carolina J. Delgado-Flores / [0000-0001-9291-9652](https://orcid.org/0000-0001-9291-9652)
- David García-Gomero / [0000-0003-1712-1901](https://orcid.org/0000-0003-1712-1901)
- Gandy Dolores-Maldonado / [0000-0002-7146-7885](https://orcid.org/0000-0002-7146-7885)
- Alvaro Taype-Rondan / [0000-0001-8758-0463](https://orcid.org/0000-0001-8758-0463)
- Stefany Salvador-Salvador / [0000-0002-0248-6644](https://orcid.org/0000-0002-0248-6644)
- Lourdes Carrera-Acosta / [0000-0002-6852-2601](https://orcid.org/0000-0002-6852-2601)



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.  
Versión Impresa: ISSN: 2225-5109  
Versión Electrónica: ISSN: 2227-4731  
Cross Ref. DOI: 10.35434/rcmhnaaa  
OJS: <https://cmhnaaa.org.pe/ojs>

group (GDG) was formed, which included specialist physicians and methodologists, who formulated clinical questions. Systematic searches were conducted for systematic reviews and - when deemed relevant - primary studies in PubMed during 2021. Evidence was selected to answer each of the clinical questions posed. The certainty of evidence was assessed using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) methodology. In periodic working meetings, the GEG used the GRADE methodology to review the evidence and formulate recommendations. The CPG was reviewed by external experts before its approval. **Results:** The CPG addressed 6 clinical questions, divided into 2 topics: initial treatment of the induction and maintenance phase. Based on these questions, 11 recommendations were formulated (all conditional), 22 points of good clinical practice, and 2 flow charts. **Conclusion:** Evidence-based recommendations were issued for the management of patients with this pathology.

**Keywords:** Systemic lupus erythematosus; Lupus Nephritis; Practice Guidelines as Topic; GRADE Approach; Evidence-Based Medicine. (Source: DeCS-BIREME).

## INTRODUCCIÓN

La nefritis lúpica (NL) es un tipo de glomerulonefritis que se desarrolla como consecuencia del lupus eritematoso sistémico (LES)<sup>(1,2)</sup>. La NL se clasifica histológicamente en seis clases (I-VI)<sup>(3)</sup>, siendo las más frecuentes las tipo III y IV (proliferativas), por lo que la evidencia para las otras es menos sólida<sup>(1)</sup>.

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

El tratamiento farmacológico de la NL consta de las fases de inducción y mantenimiento<sup>(1)</sup>. 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<sup>(1,2)</sup>. Sin embargo, la incidencia de respuesta renal completa suele ser baja (~20 a 30%)<sup>(1,5,6)</sup>, y tanto las recaídas como los eventos adversos pueden ser frecuentes con estas terapias<sup>(1)</sup>. 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.

En base a lo anterior, la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de EsSalud elaboró la guía de práctica clínica (GPC) basada en

## CORRESPONDENCIA

Lourdes del Rocío Carrera Acosta  
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, EsSalud, Lima, Perú.  
Jirón Domingo Cueto 109, Jesús María, Lima, Perú

## EMAIL

[ietsi.gpc@gmail.com](mailto:ietsi.gpc@gmail.com)

## CONFLICTOS DE INTERÉS

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.

## FINANCIAMIENTO

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

## CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Todos los autores participaron en la realización de la guía. SGL, MRR, ZGV, CJD, DGG, y GDM se encargaron de las búsquedas sistemáticas, la evaluación de calidad de los estudios y la evaluación de la certeza de la evidencia para cada pregunta. SGL, MRR, y ZGV redactaron la primera versión del artículo. Todos los autores participaron en la discusión de los estudios encontrados y la formulación de las recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final del manuscrito; y asumen la responsabilidad por el contenido del artículo.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Dra. Graciela S. Alarcón (especialista en reumatología; The University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama, USA y Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú); y al Dr. Mario H. Cardiel (especialista en reumatología; Centro de Investigación Clínica de Morelia, SC. Morelia, Michoacán, México), por la revisión y comentarios realizados a la presente guía.

## REVISIÓN DE PARES

Recibido: 01/12/2021  
Aceptado: 28/12/2021

## COMO CITAR

Ugarte-Gil MF, Goicochea-Lugo S, Romero-Robles MA, Ortiz-Benique ZN, Ugaz-Zagarra M, Rodríguez-Morí JE, Gómez-Lujan M, Gutiérrez-Vargas M, Lumbe-Díaz V, Guevara-Rodríguez L, De la Jara J, Pérez-Medina W, Huamanyauri-Saavedra P, Hostia-Cardeña A, Sottec-Roque V, Vilca-Flores M, Vargas-Marquez S, Delgado-Flores CJ, García-Gomero D, Dolores-Maldonado G, Taype-Rondán A, Salvador-Salvador S, Carrera-Acosta L. Guía de práctica clínica para el tratamiento farmacológico inicial de nefritis lúpica en el Seguro Social del Perú (EsSalud). Rev. Cuerpo Med. HNAHA [Internet]. 31 de diciembre de 2021 [citado 16 de abril de 2022]; 14(4): 523-34. Disponible en: <http://cmhnaaa.org.pe/ojs/index.php/rmhnaaa/article/view/1461>

evidencias para tratamiento farmacológico inicial de nefritis lúpica, cuyas recomendaciones serán aplicadas por profesionales de la salud en EsSalud. El presente artículo es un resumen de dicha GPC.

## METODOLOGÍA

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

En resumen, se aplicó la siguiente metodología:

### Conformación del grupo elaborador de la guía (GEG):

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

**Formulación de preguntas:**

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

**Búsqueda y selección de la evidencia:**

Para cada pregunta PICO, durante junio a agosto del 2021, se buscaron revisiones sistemáticas (RS) publicadas como artículos científicos (mediante búsquedas sistemáticas en PubMed) o realizadas como parte de una GPC previa (mediante una búsqueda sistemática de GPC). Cuando se encontraron RS de calidad aceptable según el instrumento *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews-II (AMSTAR II)*<sup>(7)</sup>, se escogió una para cada desenlace de interés, la cual fue actualizada cuando el GEG lo consideró necesario. Cuando no se encontró ninguna RS de calidad aceptable, se realizó una búsqueda de novo de estudios primarios (Material suplementario 1).

**Evaluación de la certeza de la evidencia:**

Para cada desenlace de cada pregunta PICO, se evaluó la certeza de la evidencia siguiendo la metodología de *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)*<sup>(8)</sup> (Material suplementario 2).

**Formulación de las recomendaciones:**

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

**Formulación de buenas prácticas clínicas:**

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

**Revisión por expertos externos:**

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

**Actualización de la GPC:**

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

nueva versión.

**Desarrollo de recomendaciones**

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

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

**Tratamiento farmacológico inicial en fase de inducción**

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

**Subpoblación de adultos con NL clase I a V**

Se establecieron BPC ya que no se encontró evidencia que permitió emitir una recomendación.

**Subpoblación de adultos con NL clase III a V**

**Evidencia:** En la búsqueda sistemática se encontró una RS<sup>(11)</sup>, la cual se eligió por tener calidad metodológica aceptable. A continuación, se muestran los beneficios y daños de brindar - en combinación con inmunosupresores- GC a dosis medias (0,5 mg/día) en lugar de brindar GC a dosis altas (1 mg/día).

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

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

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

**Pregunta 2. En adultos con nefritis lúpica (NL) clase III a V no refractarios, ¿se debería brindar micofenolato mofetilo (MMF) en lugar de**

## **ciclofosfamida (CYC) endovenosa como terapia inicial de la fase de inducción?**

### **Subpoblación de adultos con NL clase III a IV**

**Evidencia:** En la búsqueda sistemática se encontraron tres RS<sup>(11,13,14)</sup>, de las cuales se eligieron las que tuvieron búsquedas recientes, y mayor número de estudios incluidos<sup>(11,13)</sup>. A continuación, se muestran los beneficios y daños de brindar - en combinación con GC- MMF a 1000 personas en lugar de CYC endovenosa.

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

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

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

### **Subpoblación de adultos con NL clase V**

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

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

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

**Recomendación:** Los beneficios se consideraron pequeños (puesto que el tamaño del efecto sobre la respuesta renal parcial en hispanos no sería despreciable y es incierto si modifique la mortalidad o respuesta renal completa) y los daños se consideraron triviales (puesto que el tamaño del

efecto sobre la infección de cualquier tipo posiblemente sea similar con el uso de ambas terapias). Por ello, se emitió una recomendación a favor de la intervención. Puesto que la certeza de evidencia fue muy baja, no se conocen los efectos en otros desenlaces importantes para hispanos, y la aceptabilidad puede ser variable, esta recomendación fue condicional.

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

### **Subpoblación de adultos con NL clase III a IV**

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

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

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

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

### **Subpoblación de adultos con NL clase V**

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

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

**Daños:** Posiblemente no modificaríamos el riesgo de

infección de cualquier tipo, irregularidad menstrual, hematotoxicidad, ni de eventos adversos gastrointestinales pero esto es incierto.

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

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

**Subpoblación de adultos con NL clase III a IV**

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

**Tacrolimus versus micofenolato mofetilo**

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

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

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

**Tacrolimus versus ciclofosfamida**

**Beneficios:** Posiblemente causemos 18 casos más de respuesta renal completa o parcial (IC95%: +18 a +192) pero

esto es incierto. En contraste, posiblemente no modificaríamos la mortalidad, respuesta renal completa ni parcial (evaluados individualmente), ni la función renal estable pero esto es incierto.

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

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

**Subpoblación de adultos con NL clase V**

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

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

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

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

**Pregunta 5. En adultos con nefritis lúpica (NL) clase III a V no refractarios, ¿se debería brindar terapia**

### **combinada de tacrolimus (TAC) más micofenolato mofetilo (MMF) (terapia multitarget) en lugar de monoterapia con ciclofosfamida (CYC) endovenosa como terapia inicial de la fase de inducción?**

#### **Subpoblación de adultos con NL clase III a IV**

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

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

**Daños:** Posiblemente causaríamos 44 casos más de hipertensión arterial (IC95%: +8 a +124). En contraste, posiblemente no modificaríamos el riesgo de infección de cualquier tipo, infección por virus de Herpes Zoster e hipertensión arterial. Además, posiblemente no modificaríamos el riesgo de duplicación de la creatinina sérica y alopecia pero esto es incierto.

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

#### **Subpoblación de adultos con NL clase V**

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

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

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

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

#### **Tratamiento farmacológico inicial en fase de mantenimiento**

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

**Evidencia:** En la búsqueda sistemática se encontraron diez RS<sup>(11,13,29,33-39)</sup>, de las cuales se eligieron las de calidad metodológica aceptable, búsqueda más reciente, y que incluyeron mayor número de estudios<sup>(11,35,39)</sup>. A continuación, se muestran los beneficios y daños de brinda -en combinación con GC- MMF a 1000 personas en lugar de AZA.

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

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

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

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

Enunciado	Tipo *	Certeza **
<b>Consideraciones generales sobre el tratamiento farmacológico de la nefritis lúpica (NL)</b>		
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.	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: - 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 m <sup>2</sup> .	BPC	
Considerar definir respuesta renal parcial cuando se obtenga: - 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	
<b>Tratamiento farmacológico en la fase de inducción</b>		
<b>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?</b>		
Considerar las siguientes dosis de inicio de GC orales: - 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: - Cuando se presente proteinuria en rango nefrótico (> 3 g/día), considere brindar GC orales a dosis medias con descenso progresivo más inmunosupresores durante seis meses. Cuando no se presente proteinuria en rango nefrótico, la decisión sobre brindar estas terapias debe ser individualizada y tomando en cuenta la presencia de otras manifestaciones lúpicas. - Considere brindar pulsos de GC endovenosos teniendo en cuenta otras manifestaciones de la enfermedad.	BPC	
En adultos con NL clase III a V no refractarios en fase de inducción, primero brindar pulsos de GC endovenosos (metilprednisolona a 0.25-0.50 g/día o equivalentes durante uno a tres días) y luego brindar GC orales en combinación con algún inmunosupresor para disminuir las dosis acumuladas de GC.	BPC	
En adultos con NL clase III a V no refractarios, sugerimos considerar iniciar la fase de inducción brindando GC orales a dosis medias en lugar de 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	
<b>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?</b>		
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	

Continúa

Continúa

Enunciado	Tipo *	Certeza **
<b>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?</b>		
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: - Dosis bajas: 0.5 g cada 15 días por vía endovenosa hasta completar seis dosis. - Dosis altas: 0.5-1 g/m <sup>2</sup> /mes por vía endovenosa durante seis meses.	BCP	
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.	BCP	
Cuando se brinde CYC endovenosa, ajustar la dosis en curso en caso se presente deterioro de la función renal y/o daño hepático severo.	BCP	
<b>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?</b>		
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.	BCP	
Considerar lo siguiente respecto a la dosis de TAC: - 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.	BCP	
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.	BCP	
<b>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?</b>		
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: - TAC: 2-4 mg/día vía oral durante seis meses. - MMF: 0.5-1 g/día vía oral durante seis meses.	BCP	
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.	BCP	

Continúa



Continúa

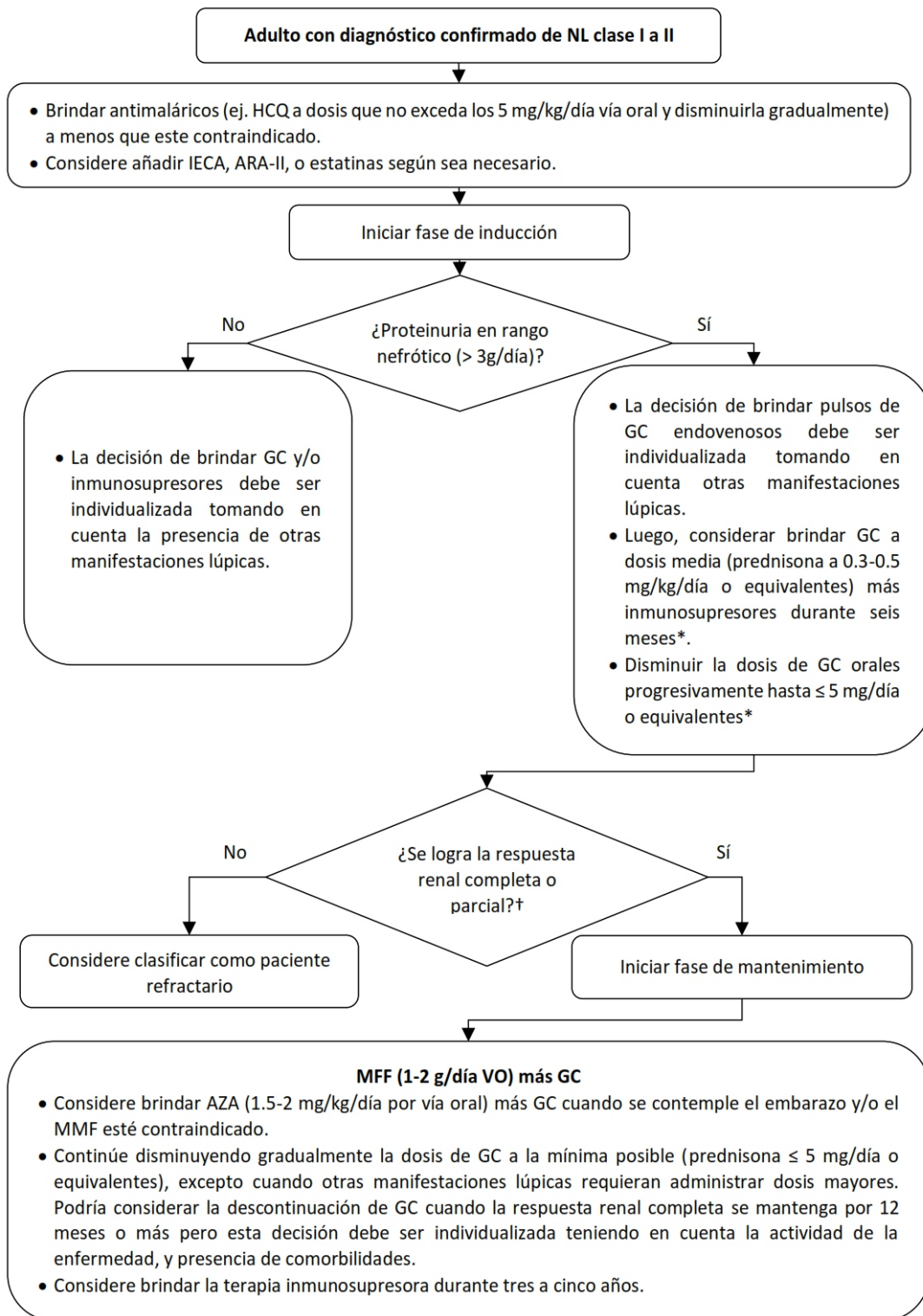
Enunciado	Tipo *	Certeza **
<b>Tratamiento farmacológico en la fase de mantenimiento</b>		
<b>Pregunta 6: En adultos con nefritis lúpica (NL) clase I a V no refractarios, ¿se debería brindar micofenolato mofetilo (MMF) en lugar azatioprina (AZA) como terapia inicial de la fase de mantenimiento?</b>		
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: - 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.	BCP	
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.	BCP	
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.	BCP	

\* 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.

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

Significado de los niveles de certeza de la evidencia y de la fuerza de la recomendación	
Enunciado	significado
Certeza de la evidencia	<p><b>Alta</b> (⊕⊕⊕⊕)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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 ...”.</li> <li>- Cuando se usa para describir la certeza para cierta recomendación: significa que nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es alta.</li> </ul>
	<p><b>Moderada</b> (⊕⊕⊕○)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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 ...”.</li> <li>- Cuando se usa para describir la certeza para cierta recomendación: significa que nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es moderada.</li> </ul>
	<p><b>Baja</b> (⊕⊕○○)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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 ...”.</li> <li>- Cuando se usa para describir la certeza para cierta recomendación: significa que nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es baja.</li> </ul>
	<p><b>Muy baja</b> (⊕○○○)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cuando se usa para describir la certeza para cierto desenlace: significa que existe mucha incertidumbre sobre los efectos evaluados. Para expresar esta certeza en los efectos de los desenlaces se utilizó el fraseo “posiblemente se evitarán/causarán, incrementará/disminuirá... pero esto es incierto”.</li> <li>- 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.</li> </ul>
Fuerza de la recomendación	<p>Recomendación fuerte (a favor o en contra)</p> <p>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”.</p>
	<p>Recomendación condicional (a favor o en contra)</p> <p>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”.</p>

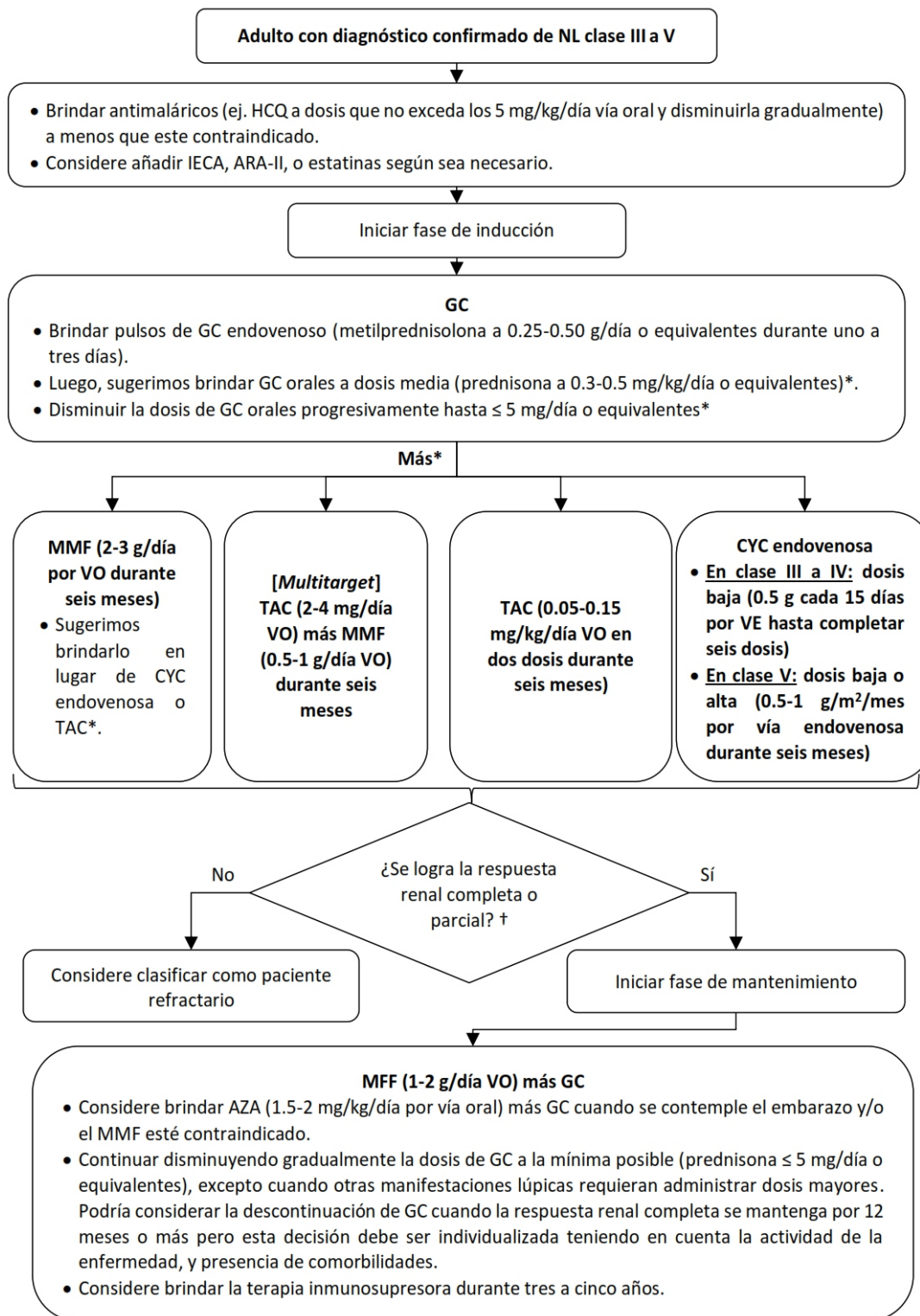


AZA: azatioprina; GC: glucocorticoides; HCQ: hidroxiclороquina; MMF: Micofenolato mofetilo; NL: nefritis lúpica.

\*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.

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



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.

Figura 2.

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

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Anders HJ, Saxena R, Zhao MH, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):7. doi: 10.1038/s41572-019-0141-9
- Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39
- 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 Int*. 2004;65(2):521-30. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00443.x
- 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). *Ann Rheum Dis*. 2018;77(11):1549-57. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213512
- Chen YE, Korbet SM, Katz RS, Schwartz MM, Lewis EJ. Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(1):46-53. doi: 10.2215/cjn.03280807
- Moroni G, Quaglini S, Gallelli B, Banfi G, Messa P, Ponticelli C. The long-term outcome of 93 patients with proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(9):2531-9. doi: 10.1093/ndt/gfm245
- 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. doi: 10.1136/bmj.j4008
- 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. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.02.003
- 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. doi: 10.1136/bmj.i2016
- 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. doi: 10.1136/bmj.i2089
- Tunnicliffe DJ, Palmer SC, Henderson L, Masson P, Craig JC, Tong A, et al. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6(6):CD002922. doi: 10.1002/14651858.CD002922.pub4
- Ruiz-Irastorza G, Danza A, Perales I, Villar I, García M, Delgado S, et al. Prednisone in lupus nephritis: how much is enough? *Autoimmun Rev*. 2014;13(2):206-14. doi: 10.1016/j.autrev.2013.10.013
- 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 (Baltimore)*. 2020;99(33):e21121. doi: 10.1097/md.00000000000021121
- Thong KM, Chan TM. Infectious complications in lupus nephritis treatment: a systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2019;28(3):334-46. doi: 10.1177/0961203319829817
- 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):1163-72. doi: 10.1111/1756-185x.13321
- Tian M, Song X, Dong L, Xin X, Dong J. Systematic evaluation of different doses of cyclophosphamide induction therapy for lupus nephritis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(51):e9408. doi: 10.1097/md.00000000000009408
- 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. *Z Rheumatol*. 2019;78(5):467-73. doi: 10.1007/s00393-018-0512-8
- 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):281-8. doi: 10.1620/tjem.227.281
- Tian SY, Feldman BM, Beyene J, Brown PE, Uteryk EM, Silverman ED. Immunosuppressive therapies for the induction treatment of proliferative lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. *J Rheumatol*. 2014;41(10):1998-2007. doi: 10.3899/jrheum.140050
- 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. doi: 10.1177/0961203315595131
- 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. doi: 10.1016/j.autrev.2015.09.006
- 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. doi: 10.1186/s13643-016-0328-z
- 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. doi: 10.1186/s12916-016-0673-8
- 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;13:857-69. doi: 10.2147/dddt.S189156
- Kostopoulou M, Fanouriakis A, Cheema K, Boletis J, Bertisis 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). doi: 10.1136/rmdopen-2020-001263
- 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)*. 2012;17(4):352-7. doi: 10.1111/j.1440-1797.2012.01574.x
- 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. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):30-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206456
- 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 Sci Med*. 2016;3(1):e000169. doi: 10.1136/lupus-2016-000169
- 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. *Am J Kidney Dis*. 2017;70(3):324-36. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.12.008
- Deng J, Luo L, Zhu L, Xie H, Xie H. Multitarget therapy versus intravenous cyclophosphamide in the induction treatment of lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Turk J Med Sci*. 2018;48(5):901-10. doi: 10.3906/sag-1804-57
- Zhou T, Zhang X, Lin W, Lin S. Multitarget Therapy: An Effective and Safe Therapeutic Regimen for Lupus Nephritis. *J Pharm Pharm Sci*. 2019;22(1):365-75. doi: 10.18433/jpps30526
- 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 Res (Hoboken)*. 2010;62(7):950-9. doi: 10.1002/acr.20154
- 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. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(7):1933-42. doi: 10.1093/ndt/gfm066
- 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)*. 2013;18(2):104-10. doi: 10.1111/nep.12006
- 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)*. 2014;53(5):834-8. doi: 10.1093/rheumatology/ket429
- Tian SY, Feldman BM, Beyene J, Brown PE, Uteryk EM, Silverman ED. Immunosuppressive Therapies for the Maintenance Treatment of Proliferative Lupus Nephritis: A Systematic Review and Network Metaanalysis. *J Rheumatol*. 2015;42(8):1392-400. doi: 10.3899/jrheum.141650
- 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. *Z Rheumatol*. 2017;76(10):904-12. doi: 10.1007/s00393-016-0186-z
- Singh JA, Hossain A, Kotb A, Oliveira A, Mudano AS, Grossman J, et al. Treatments for Lupus Nephritis: A Systematic Review and Network Metaanalysis. *J Rheumatol*. 2016;43(10):1801-15. doi: 10.3899/jrheum.160041
- Deng J, Xie H, Zhu L, Luo L, Xie H. Maintenance therapy for lupus nephritis with mycophenolate mofetil or azathioprine. A meta-analysis. *Clin Nephrol*. 2019;91(3):172-9. doi: 10.5414/cn109450.