# Material suplementario

## **Material suplementario 1. Búsquedas sistemáticas 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
* RN: Revisión narrativa.
* CE: Estudio de costo-efectividad.
* EO: Estudio observacional
* ECNA: Ensayo clínico no aleatorizado
* UR: Umbrella review.

## **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 | * 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 * Evento cerebro vascular * Necrosis avascular * Diabetes mellitus * Eventos adversos gastrointestinales |
| 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 |

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones 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 citaciones identificadas en cada fuente** | **PICO** | **Citaciones 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 citaciones 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 “Glucorticoid Effects” [Tiab] OR “Effects, Glucorticoid” [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 citaciones evaluadas a textos completos y **excluidas**:

| **Estudios** | **Diseño** | **Razón por la cual se excluyó** |
| --- | --- | --- |
| **PICO N° 1.1:** |  |  |
| * 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. |
| * 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:** |  |  | |
| * 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. | |
| * 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. | |
| * 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 citaciones evaluadas a textos completos e **incluidas**:

| **Estudios** | **Diseño** |
| --- | --- |
| **PICO N° 1.1:** |  |
| * Ninguna citación fue incluida. | - |
| **PICO N° 1.2:** |  |
| * 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:   * 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 "Glucorticoid Effects" [Tiab] OR "Effects, Glucorticoid" [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 citaciones evaluadas a textos completos y **excluidas**:

| **Estudios** | **Diseño** | **Razón por la cual se excluyó** |
| --- | --- | --- |
| **PICO N° 1.1:** |  |  |
| * 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 citaciones evaluadas a textos completos e **incluidas**:

| **Estudios** | **Diseño** |
| --- | --- |
| **PICO N° 1.1:** |  |
| * 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 | * 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 |
| 2.2 | Adultos con nefritis lúpica clase V no refractarios, en fase de inducción | MMF más GC / CYC endovenosa más CS |

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° 2 | Búsqueda de novo de RS de ECA | Desde el inicio de los tiempos a junio 2021. | * PUBMED: 56 * Otras fuentes: 1 * Total de citaciones 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 citaciones 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:   * 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 citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas**:

| **Estudios** | **Diseño** | **Razón por la cual se excluyó** |
| --- | --- | --- |
| **PICO N° 2.1:** |  |  |
| * 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. Medicine (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. |
| * 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. RMD Open. 2020 Jul;6(2):e001263. | RS | No realizó metanálisis de los estudios incluidos (4 ECAs). |
| * 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. | 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. |
| * 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. Am J Kidney Dis. 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. |
| * 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 | Se evidenció que la intervención y/o comparador incluyó otro fármaco concomitante diferente a corticoides, o se evaluó sin la combinación de este último. |
| * 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. J Rheumatol. 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. |
| * 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 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. |
| * 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 | Es un extracto de la revisión Cochrane (Henderson 2012), que fue incluido dentro de los estudios. |
| * Ho RC, Ong HS, Kudva KG, Cheung MW, Mak A. How to critically appraise and apply meta-analyses in clinical practice. Int J Rheum Dis. 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. |
| * 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. |
| * 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 meta-analizados en las RS incluidas. |
| * 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. |
| * 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. |
| * 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. |
| * 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. |
| * 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. |
| * 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. |
| * 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. |
| * 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:** |  |  |
| * Ninguna citación fue excluída. | - | - |

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

| **Estudios** | **Diseño** |
| --- | --- |
| **PICO N° 2.1:** |  |
| * Zhang H, et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of Chinese patients with lupus nephritis: A PRISMA-compliant meta-analysis. 2020 | RS |
| * Thong KM, et al. Infectious complications in lupus nephritis treatment: a systematic review and meta-analysis. 2019. | RS |
| * Tunnicliffe DJ, et al. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018. (Actualización de Henderson 2012). | RS |
| **PICO N° 2.2:** |  |
| * 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 | * 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 |

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. | * 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 citaciones 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:   * 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 citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas**:

| **Estudios** | **Diseño** | **Razón por la cual se excluyó** |
| --- | --- | --- |
| **PICO N° 3.1:** |  |  |
| * 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. | RS | No valoró la comparación de la PICO (dosis bajas versus dosis altas de ciclofosfamida) |
| * 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. Am J Kidney Dis. 2017 Sep;70(3):324-336. | RS | No valoró la comparación de la PICO (dosis bajas versus dosis altas de ciclofosfamida) |
| * 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 Sep 13;14(1):137. | RS | No valoró la comparación de la PICO (dosis bajas versus dosis altas de ciclofosfamida) |
| * 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 valoró la comparación de la PICO (dosis bajas versus dosis altas de ciclofosfamida) |
| * Thong KM, Chan TM. Infectious complications in lupus nephritis treatment: a systematic review and meta-analysis. Lupus. 2019 Mar;28(3):334-346. | RS | No valoró la comparación de la PICO (dosis bajas versus dosis altas de ciclofosfamida) |
| * 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. Lupus Sci Med. 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:** |  |  |
| * 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. | RS | No valoró la comparación de la PICO (dosis bajas versus dosis altas de ciclofosfamida) |
| * 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. Am J Kidney Dis. 2017 Sep;70(3):324-336. | RS | No valoró la comparación de la PICO (dosis bajas versus dosis altas de ciclofosfamida) |
| * 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 Sep 13;14(1):137. | RS | No valoró la comparación de la PICO (dosis bajas versus dosis altas de ciclofosfamida) |
| * 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 valoró la comparación de la PICO (dosis bajas versus dosis altas de ciclofosfamida) |
| * Thong KM, Chan TM. Infectious complications in lupus nephritis treatment: a systematic review and meta-analysis. Lupus. 2019 Mar;28(3):334-346. | RS | No valoró la comparación de la PICO (dosis bajas versus dosis altas de ciclofosfamida) |
| * 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. Lupus Sci Med. 2018 Mar 9;5(1):e000253. | RS | No valoró la comparación de la PICO (dosis bajas versus dosis altas de ciclofosfamida) |
| * Tunnicliffe DJ, et al. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018. (Actualización de Henderson 2012). | RS | No presentó subanálisis específicos para pacientes con NL clase V |

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

| **Estudios** | **Diseño** |
| --- | --- |
| **PICO N° 3.1:** |  |
| * 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. | RS |
| * Tunnicliffe DJ, et al. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018. (Actualización de Henderson 2012). | RS |
| * 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 Jun;78(5):467-473. | RS |
| **PICO N° 3.2:** |  |
| * 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. | 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 | * 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 citaciones 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 citaciones identificadas en cada fuente** | **PICO** | **Citaciones 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 citaciones 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 citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas**:

| **Estudios** | **Diseño** | **Razón por la cual se excluyó** |
| --- | --- | --- |
| **PICO N° 4.1:** |  |  |
| * 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. |
| * Chen X, Wang DD, Li ZP. Analysis of time course and dose effect of tacrolimus on proteinuria in lupus nephritis patients. J Clin Pharm Ther. 2021;46(1):106-113. | RS | No incluye comparador y outcome diferente. |
| * 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. |
| * 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. |
| * 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. |
| * 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. |
| * 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. |
| * 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. |
| * 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. |
| * 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 | Agrupa a los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) en el metaanálisis. |
| * 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. |
| * 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):904-912. | RS | Población en fase de mantenimiento. |
| * 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. |
| * 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. |
| * 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. |
| * 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 | Agrupa a los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) en el metaanálisis. |
| * 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 | Agrupa a los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) en el metaanálisis. |
| * 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. |
| * 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. |
| * 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:** |  |  |
| * 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 citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas**:

| **Estudios** | **Diseño** |
| --- | --- |
| **PICO N° 4.1:** |  |
| * 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 Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations. RMD Open. 2020;6(2):e001263. | RS |
| * 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 |
| * Thong KM, Chan TM. Infectious complications in lupus nephritis treatment: a systematic review and meta-analysis. Lupus. 2019;28(3):334-346. | RS |
| * 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 |
| * 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 |
| * 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 |
| * 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 |
| * 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 |
| * 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 |
| * 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:** |  |
| * Niguna citación fue incluída. | - |

***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:   * “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 citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas**:

| **Estudios** | **Diseño** | **Razón por la cual se excluyó** |
| --- | --- | --- |
| * 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. Ann Rheum Dis. 2020;79(8):1070-1076. | ECA | Evalúa la intervención asociada a otros fármacos. |
| * Kamanamool N, Ingsathit A, Rattanasiri S, et al. Comparison of disease activity between tacrolimus and mycophenolate mofetil in lupus nephritis: a randomized controlled trial. Lupus. 2018;27(4):647-656. | ECA | No realiza un análisis por subgrupos donde incluya la población de interés |
| * Weiner SM. Tacrolimus-MMF-Kombination zur Behandlung der proliferativen Lupusnephritis [Combination of tacrolimus and MMF for treatment of proliferative lupus nephritis]. Z Rheumatol. 2016;75(5):517. | ECA | En idioma alemán |
| * 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. Nephron Clin Pract. 2012;121(3-4):c165-c173. | ECA | Población en fase de mantenimiento |
| * Bao H, Liu ZH, Xie HL, Hu WX, Zhang HT, Li LS. Successful treatment of class V+IV lupus nephritis with multitarget therapy. J Am Soc Nephrol. 2008;19(10):2001-2010. | ECA | Evalúa la intervención asociada a otros fármacos. |

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

| **Estudios** | **Diseño** |
| --- | --- |
| * 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. Ann Rheum Dis. 2016;75(1):30-36. | ECA |
| * 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. Nephrology (Carlton). 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 *multitarget*) más GC / CYC endovenosa más GC | * 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 *multitarget*) más GC / CYC endovenosa más GC |

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones 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 citaciones identificadas en cada fuente** | **PICO** | **Citaciones 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 citaciones 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:   * 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 citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas**:

| **Estudios** | **Diseño** | **Razón por la cual se excluyó** |
| --- | --- | --- |
| **PICO N° 5.1:** |  |  |
| * 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. |
| * 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). |
| * 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. |
| * 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. |
| * 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 Dec;76(10):904-912. | RS | No evalúa la fase de interés. El estudio aborda fase de mantenimiento. |
| * 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 Sep 13;14(1):137. | RS | No evalúa la comparación de interés. |
| * 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 la comparación de interés. |
| * Mok CC. Pro: The use of calcineurin inhibitors in the treatment of lupus nephritis. Nephrol Dial Transplant. 2016 Oct;31(10):1561-6. | RN | Revisión narrativa de literatura. No es el diseño que se busca. |
| * 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 presenta resultados individuales para la comparación de interés. |
| * Mok CC. Con: Cyclophosphamide for the treatment of lupus nephritis. Nephrol Dial Transplant. 2016 Jul;31(7):1053-7. | RN | Revisión narrativa de literatura. No es el diseño que se busca. |
| * 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 | No evalúa la comparación de interés. |
| * 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 Dec;24(14):1520-8. | RS | No evalúa la comparación de interés. |
| * 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 Oct;41(10):1998-2007. | RS | No evalúa la comparación de interés. |
| * 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 Jun;7(6):1663-1670. | RS | No evalúa la comparación de interés. |
| * 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 Aug;227(4):281-8. | RS | No evalúa la comparación de interés. |
| * 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 May;20(6):636-40. | RS | No evalúa la comparación de interés. |
| * Mok CC, Cheung TT, Lo WH. Minimal mesangial lupus nephritis: a systematic review. Scand J Rheumatol. 2010 May;39(3):181-9. | RS | No evalúa la comparación de interés. |
| **PICO N° 5.2:** |  |  |
| * 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. |

**CE:** Estudio de costo efectividad.

**UR:** Umbrella review

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

| **Estudios** | **Diseño** |
| --- | --- |
| **PICO N° 5.1:** |  |
| * 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. | RS |
| * 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. | RS |
| * Thong KM, Chan TM. Infectious complications in lupus nephritis treatment: a systematic review and meta-analysis. Lupus. 2019;28(3):334-46. | RS |
| * 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. | RS |
| * 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 |
| * 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. | RS |
| * 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 |
| * 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:** |  |
| * 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 | * 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 citaciones 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 citaciones identificadas en cada fuente** | **PICO** | **Citaciones evaluadas a texto completo** | **Artículos incluidos** |
| **A** | Búsqueda par la 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 citaciones 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 citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas**:

| **Estudios** | **Diseño** | **Razón por la cual se excluyó** |
| --- | --- | --- |
| **PICO N° 6:** |  |  |
| * 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. |
| * 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. |
| * Tan MKX, Heng TYJ, Mak A. The Potential Use of Metformin, Dipyridamole, N-Acetylcysteine and Statins as Adjunctive Therapy for Systemic Lupus Erythematosus. Cells. 2019 Apr 6;8(4):323. | RS | No incluye a MMF como intervención, ni AZA como comparador. |
| * 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 |
| * 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. |
| * 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. |
| * 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. |
| * 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. |
| * Mok CC. Con: Cyclophosphamide for the treatment of lupus nephritis. Nephrol Dial Transplant. 2016 Jul;31(7):1053-7. | RS | Revisión de literatura. |
| * 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 calcineiurina, TAC y ciclosporina en inducción. |
| * 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. |
| * 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. |
| * 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 Oct;41(10):1998-2007. | RS | Evalúa en fase de inducción. |
| * 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. |
| * 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). |
| * 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. |
| * 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. |
| * 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. |
| * 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. |
| * 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. |
| * 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. |

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

| **Estudios** | **Diseño** |
| --- | --- |
| **PICO N° 6:** |  |
| * 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 Aug 14;99(33):e21121. | RS |
| * 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 Mar;91(3):172-179. | RS |
| * 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. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Jun 29;6(6):CD002922. | RS |
| * 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. Am J Kidney Dis. 2017 Sep;70(3):324-336. | RS |
| * 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 Dec;76(10):904-912. | RS |
| * 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 |
| * 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. J Rheumatol. 2015 Aug;42(8):1392-400. | RS |
| * 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 May;53(5):834-8. | RS |
| * 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 Feb;18(2):104-10. | RS |
| * 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. Nephrol Dial Transplant. 2007 Jul;22(7):1933-42. | RS |

## **Material suplementario 2. Tablas *Summary of Findings* (SoF) y *Evidence to decisión* (EtD) para cada pregunta clínica.**

## **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?**

**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:

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **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**:   * ***Mortalidad:*** ECA de Zeher 2011, incluido en la RS de Tunnilciffe 2018 * ***Respuesta renal completa:*** ECA de Zeher 2011, incluido en la RS de Tunnilciffe 2018 * ***Respuesta renal parcial:*** ECA de Zeher 2011, incluido en la RS de Tunnilciffe 2018 * ***Recaída de la enfermedad lúpica:*** ECA de Zeher 2011, incluido en la RS de Tunnilciffe 2018 * ***Infección de cualquier tipo:*** ECA de Zeher 2011, incluido en la RS de Tunnilciffe 2018 * ***Infección por virus Herpes Zoster:*** ECA de Zeher 2011, incluido en la RS de Tunnilciffe 2018 * ***Hipertensión arterial:*** ECA de Zeher 2011, incluido en la RS de Tunnilciffe 2018 * ***Eventos adversos gastrointestinales:*** ECA de Zeher 2011, incluido en la RS de Tunnilciffe 2018 | | | | | | | |
| **Beneficios:** | | | | | | | |
| **Desenlaces (*outcomes*)** | **N°, 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*)** | **N°, 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:***   1. 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. 2. 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. 3. 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:** | * 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 |
| ○ Trivial  ● **Pequeño**  ○ Moderado  ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce | |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | | **Desenlaces (*outcomes*)** | **Número y Tipo de estudios** | **Efecto relativo (IC 95%)** | **Diferencia (IC 95%)** | | 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) |   **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**.  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 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. | 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.  La evidencia disponible al momento no permite determinar los efectos sobre falla renal, función renal estable, ni actividad de la enfermedad.  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.  En base a lo anterior, los beneficios se consideraron pequeños (puesto 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 |
| ○ Grande ○ Moderado  ○ Pequeño ● **Trivial** ○ Varía ○ 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) | | Si brindamos GC orales a dosis media (0.5 mg/día) más inmunosupresores en lugar de brindar GC orales a dosis alta (1 mg/día) más inmunosupresores, 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 muy incierto.  La evidencia disponible al momento no permite determinar los efectos sobre infarto de miocardio, eventos cerebrovasculares, necrosis avascular, ni diabetes mellitus  En base a lo anterior, los daños se consideraron triviales (puesto que posiblemente no haya diferencias). |
| **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  (*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 | | Entre los outcomes críticos, la menor certeza fue muy baja. |
| **Desenlaces importantes para los pacientes:**  ¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes? | | |
| Juicio | Evidencia | Consideraciones adicionales |
| ○ No ● **Probablemente no** ○ Probablemente sí ○ Sí |  | 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 dirimentes 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 |
| ○ 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, 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 |
| ○ Costos elevados ○ Costos moderados ● **Intervención y comparador cuestan similar** ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ 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**   * Prednisona 20 mg tableta (S/. 0.1 por unidad) * Dosis: 30 mg diario x 6 meses   ***B. GC a dosis altas (1 mg/Kg/d)***  **Costo del tratamiento por persona: S/ 54**   * Prednisona 20 mg tableta (S/. 0.1 por unidad) * 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 |
| ○ 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 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 |
| ○ No ○ Probablemente no  ○ Probablemente sí  ○ Sí ● **Varía** ○ Se desconoce |  | ***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.  ***Pacientes:***  La aceptabilidad por parte de los pacientes podría ser variable dado que podrían valorar los potenciales eventos adversos de diferente manera. |
| **Factibilidad:**  ¿La intervención es factible de implementar? | | |
| Juicio | Evidencia | Consideraciones adicionales |
| ○ No ○ Probablemente no ● **Probablemente sí** ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce |  | El seguro social cuenta con 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 |
| **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 | |

## **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?**

**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.

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **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:**   * ***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*)** | **N°, 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*)** | **N°, 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 p*ost-hoc* en población hispana (ECA de Appel 2009).  ***Explicaciones de la certeza de evidencia:***   1. Se disminuyó un nivel por evidencia indirecta: estudio MA pacientes con nefritis lúpica en marco temporal de seguimiento insuficiente. 2. Se disminuyó un nivel por imprecisión: número de eventos total pequeño, estimación de riesgo incluye el valor de no efecto. 3. 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. 4. Se disminuyó un nivel por evidencia indirecta: diferencias en la definición del desenlace entre los estudios. 5. Se disminuyó un nivel por imprecisión: número de eventos total pequeño y de muestra (n<150). 6. 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. 7. 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. 8. Se disminuyó un nivel por evidencia indirecta: estudio MA pacientes con nefritis lúpica en población China. 9. 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.

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **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:**   * ***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 * ***Infección de cualquier tipo:*** ECA de Ginzler 2005 y Appel 2009, incluidos en la RS de Tang 2018 | | | | | | | |
| **Beneficios:** | | | | | | | |
| **Desenlaces (*outcomes*)** | **N°, 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) | * 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*)** | **N°, 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 |
| **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 p*ost-hoc* en población hispana (ECA de Appel 2009).  ***Explicaciones de la certeza de evidencia:***   1. Se disminuyó un nivel por imprecisión: número de muestra y de eventos total pequeño. 2. Se disminuyó dos niveles por riesgo de sesgo: riesgo alto del cegamiento de participantes y personal, cegamiento de evaluación de desenlaces, y data incompleta. | | | | | | | |

**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:** | * 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 |
| ○ Trivial ○ Pequeño● **Moderado** ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce | |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | | **Desenlaces (*outcomes*)** | **N°, diseño estudio y participante** | **Efecto relativo (IC95%)** | **Diferencia (IC 95%)** | | 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. | 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.  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.  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.    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). |
| **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*)** | **N°, diseño estudio y participante** | **Efecto relativo (IC95%)** | **Diferencia (IC 95%)** | | 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) | | 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.  La evidencia proveniente de ECA encontrada al momento no permitió determinar los efectos sobre la duplicación de creatinina sérica.  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). |
| **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 (*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 | | Entre los outcomes críticos, la menor certeza fue baja. |
| **Desenlaces importantes para los pacientes:**  ¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes? | | |
| Juicio | Evidencia | Consideraciones adicionales |
| ○ No ○ Probablemente no ●**Probablemente sí** ○ Sí |  | El GEG consideró que 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 |
| ○ 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 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 |
| ○ Costos elevados ○ Costos moderados ○ Intervención y comparador cuestan similar **● Ahorros moderados** ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce | **Gastos de la intervención frente al comparador:**  ***A. Micofenolato mofetilo***  **Costo del tratamiento por persona: S/. 504**   * Micofenolato mofetilo 500 mg tab (S/. 0.70 por unidad) * Dosis: MMF 2g diario x 6 meses   ***B. Ciclofosfamida endovenosa***  **Costo del tratamiento por persona: S/. 2376**   * Ciclofosfamida 1 g IV amp (S/. 23.00 por unidad) * 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 |
| ○ 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 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 |
| ○ No ○ Probablemente no ○Probablemente sí○ Sí ● **Varía** ○ Se desconoce |  | ***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.  ***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. |
| **Factibilidad:**  ¿La intervención es factible de implementar? | | |
| Juicio | Evidencia | Consideraciones adicionales |
| ○ No ○ Probablemente no **●** **Probablemente sí** ○Sí ○ Varía ○ Se desconoce |  | El seguro social cuenta con MMF y 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:** | * 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 |
| ○ Trivial ● **Pequeño** ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce | |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | | **Desenlaces (*outcomes*)** | **N°, diseño estudio y participante** | **Efecto relativo (IC95%)** | **Diferencia (IC 95%)** | | Mortalidad (*seguimiento: 6 meses*) | 2 ECA  (168) | * 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) | | 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). |
| **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*)** | **N°, diseño estudio y participante** | **Efecto relativo (IC95%)** | **Diferencia (IC 95%)** | | Infección de cualquier tipo  (*seguimiento: 6 meses*) | 2 ECA  (168) | **OR: 0.08**  (0.30 a 2.00) | **NE** | | 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). |
| **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 (*seguimiento: 6 meses*) | ⨁◯◯◯ MUY BAJA | CRÍTICO | | Respuesta renal completa  (*seguimiento: 6 meses*) | ⨁◯◯◯ MUY BAJA | CRÍTICO | | Respuesta renal parcial  [**En hispanos**]\* (*seguimiento: 6 meses*) | ⨁◯◯◯ MUY BAJA | IMPORTANTE | | Infección de cualquier tipo  (*seguimiento: 6 meses*) | ⨁◯◯◯ MUY BAJA | CRÍTICO | | Entre los outcomes críticos, la menor certeza fue muy baja. |
| **Desenlaces importantes para los pacientes:**  ¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes? | | |
| Juicio | Evidencia | Consideraciones adicionales |
| ○ No ● **Probablemente no** ○Probablemente sí ○ Sí |  | 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 |
| ○ 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 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 |
| ○ Costos elevados ○ Costos moderados ○ Intervención y comparador cuestan similar **● Ahorros moderados** ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce | **Gastos de la intervención frente al comparador:**  ***A. Micofenolato mofetilo***  **Costo del tratamiento por persona: S/. 504**   * Micofenolato mofetilo 500 mg tab (S/. 0.70 por unidad) * Dosis: MMF 2g diario x 6 meses   ***B. Ciclofosfamida endovenosa***  **Costo del tratamiento por persona: S/. 2 376**   * Ciclofosfamida 1 g IV amp (S/. 23.00 por unidad) * 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 |
| ○ 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 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 |
| ○ No ○ Probablemente no ○Probablemente sí ○Sí **●** **Varía** ○ Se desconoce |  | ***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.  ***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. |
| **Factibilidad:**  ¿La intervención es factible de implementar? | | |
| Juicio | Evidencia | Consideraciones adicionales |
| ○ No ○ Probablemente no **●** **Probablemente sí** ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce |  | El seguro social cuenta con MMF y 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 |
| **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** | 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 | |

## **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?**

**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.

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **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:**   * ***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*)** | **N°, 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) | ⨁⨁⨁◯ MODERADAc | 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) | ⨁⨁⨁◯ MODERADAc | 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*)** | **N°, 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) | ⨁⨁⨁◯ MODERADAc | 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) | ⨁⨁⨁◯ MODERADAc | 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) | ⨁⨁⨁◯ MODERADAc | 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:***   1. 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. 2. 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). 3. Se bajó un nivel de certeza de evidencia por evidencia indirecta: incorpora pacientes con NL clase V. 4. 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.

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **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 Garcia Gomero  **Bibliografía por desenlace:**   * ***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*)** | **N°, 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*)** | **N°, 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:***   1. 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. 2. Se bajó un nivel de certeza de evidencia por evidencia indirecta: incorpora pacientes con NL clase III-IV 3. 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:** | * 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 |
| ○ Trivial ● **Pequeño** ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce | |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | | **Desenlaces (*outcomes*)** | **N°, diseño estudio y participante** | **Efecto relativo (IC95%)** | **Diferencia (IC 95%)** | | 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) | | 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) | | 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 años, falla renal a 5-10 años, ni la recaída renal pero esto es incierto.  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). |
| **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*)** | **N°, diseño estudio y participante** | **Efecto relativo (IC95%)** | **Diferencia (IC 95%)** | | 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 gastrointestinales  (*seguimiento: 6 meses*) | 4 ECA  (369) | **RR: 0.46** (0.12 a 1.72) | **134 menos por 1000** (de 218 menos a 178 más) | | 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.  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). |
| **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  (*seguimiento: 6 meses*) | ⨁◯◯◯ MUY BAJA | CRÍTICO | | 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 adversos gastrointestinales  (*seguimiento: 6 meses*) | ⨁⨁⨁◯ MODERADA | IMPORTANTE | | 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). |
| **Desenlaces importantes para los pacientes:**  ¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes? | | |
| Juicio | Evidencia | Consideraciones adicionales |
| ○ No ○ Probablemente no ○Probablemente sí ●**Sí** |  | El GEG consideró que se 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 |
| ○ 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 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 |
| ○ Costos elevados ○ Costos moderados ● **Intervención y comparador cuestan similar** ○Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce | **Gastos de la intervención frente al comparador:**  ***A. Ciclofosfamida endovenosa a dosis media***  **Costo del tratamiento por persona: S/. 2238**   * Ciclofosfamida 1 g IV amp (S/. 23.00 por unidad) * 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**   * Ciclofosfamida 1 g IV amp (S/. 23.00 por unidad) * 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 |
| ○ 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 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 |
| ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ● **Varía** ○ 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 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.  ***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. |
| **Factibilidad:**  ¿La intervención es factible de implementar? | | |
| Juicio | Evidencia | Consideraciones adicionales |
| ○ No ○ Probablemente no●**Probablemente sí** ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce |  | El seguro social cuenta con 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 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:** | * 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 |
| ● **Trivial** ○ Pequeño○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce | |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | | **Desenlaces (*outcomes*)** | **N°, diseño estudio y participante** | **Efecto relativo (IC95%)** | **Diferencia (IC 95%)** | | 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) | | 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.  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). |
| **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*)** | **N°, diseño estudio y participante** | **Efecto relativo (IC95%)** | **Diferencia (IC 95%)** | | 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) | | 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.  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). |
| **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** | | 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  (*seguimiento: 6 meses*) | ⨁◯◯◯ MUY BAJA | IMPORTANTE | | Irregularidad menstrual  (*seguimiento: 6 meses*) | ⨁◯◯◯ MUY BAJA | IMPORTANTE | | Hematotoxicidad  (*seguimiento: 6 meses*) | ⨁◯◯◯ MUY BAJA | IMPORTANTE | | Eventos adversos gastrointestinales  (*seguimiento: 6 meses*) | ⨁◯◯◯ MUY BAJA | IMPORTANTE | | Entre los outcomes críticos, la menor certeza fue baja. |
| **Desenlaces importantes para los pacientes:**  ¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes? | | |
| Juicio | Evidencia | Consideraciones adicionales |
| ○ No ● **Probablemente no** ○Probablemente sí ○ Sí |  | 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 |
| ○ 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 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 |
| ○ Costos elevados ○ Costos moderados ● **Intervención y comparador cuestan similar** ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce | **Gastos de la intervención frente al comparador:**  ***A. Ciclofosfamida endovenosa a dosis media***  **Costo del tratamiento por persona: S/. 2238**   * Ciclofosfamida 1 g IV amp (S/. 23.00 por unidad) * 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**   * Ciclofosfamida 1 g IV amp (S/. 23.00 por unidad) * 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 |
| ○ 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 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 |
| ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ● **Varía** ○ Se desconoce |  | **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.  **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. |
| **Factibilidad:**  ¿La intervención es factible de implementar? | | |
| Juicio | Evidencia | Consideraciones adicionales |
| ○ No ○ Probablemente no● **Probablemente sí** ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce |  | El seguro social cuenta con 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 |  |  |
| **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 | |

## **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?**

**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)*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **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**:   * ***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 * ***Infección de cualquier tipo:*** RS de Tunnicliffe 2018 * ***Infección 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*)** | **N°, 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 (*seguimiento: 6-24 meses*) | 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 (*seguimiento: 6-12 meses*) | 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 (*seguimiento: 6-12 meses*) | 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 (*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 |
| Función renal estable (*seguimiento: 6 meses*) | 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)  (*seguimiento: 6-12 meses*) | 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) (*seguimiento: 6-12 meses*) | 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 (*outcomes*)** | **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  (*seguimiento: 6 meses*) | 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 (*seguimiento: 6 meses*) | 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 (*seguimiento: 6 meses*) | 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 (*seguimiento: 6 meses*) | 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 (*seguimiento: 6 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 | 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 |
| **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%)**  ***Explicaciones de la certeza de evidencia:***   1. 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). 2. 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). 3. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia debido a riesgo de sesgo: poco claro riesgo de sesgo para aleatorización (Li 2012). 4. 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. 5. Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia debido a imprecisión: intervalo incluyó puntos de corte de 0.75 y 1.25. 6. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia debido a inconsistencia: nivel de heterogeneidad (I2) > 70%. 7. 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*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **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**:   * ***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 * ***Infección de cualquier tipo:*** RS de Tunnicliffe 2018 * ***Infección 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*)** | **N°, diseño estudio y participantes** | **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 (*seguimiento: 6-9 meses*) | 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 (*seguimiento: 6-9 meses*) | 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 (*outcomes*)** | **N°, diseño estudio y participantes** | **Comparador:**  **CYC + GC** | **Intervención:**  **TAC + GC** | **Efecto relativo (IC 95%)** | **Diferencia (IC 95%)** | **Certeza** | **Importancia** |
| Duplicación de la creatinina sérica  (*seguimiento: 6 meses*) | 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 (*seguimiento: 6 meses*) | 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 (*seguimiento: 6-9 meses*) | 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 (*seguimiento: 6-9 meses*) | 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 (*seguimiento: 6 meses*) | 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 (*seguimiento: 6-9 meses*) | 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 (*seguimiento: 6-9 meses*) | 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 (*seguimiento: 6 meses*) | 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:***   1. 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). 2. 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). 3. 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). 4. 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). 5. Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia debido a imprecisión: intervalo incluyó puntos de corte de 0.75 y 1.25. 6. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia debido a imprecisión: intervalo incluyó punto de corte de 0.75 o 1.25. 7. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia debido a inconsistencia: nivel de heterogeneidad (I2) > 40%. 8. 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 * ***Infección de cualquier tipo:*** ECA de Mok 2016 * ***Infección 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 |
| Otros eventos adversos (tremor, cefalea, tinnitus, y calambre) (*seguimiento: 6 meses*) | 1 ECA  (150) | * 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**). | | | | ⨁◯◯◯ MUY BAJA  a-c,f | IMPORTANTE |
| **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:***   1. 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). 2. 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). 3. 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. 4. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia debido a riesgo de sesgo: poco claro riesgo de sesgo para aleatorización (Yap 2012). 5. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia debido a inconsistencia: nivel de heterogeneidad (I2) > 40% 6. 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:

|  |  |
| --- | --- |
| **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?** | |
| **Población:** | Adultos con nefritis lúpica clase III a IV no refractarios, en fase de inducción |
| **Intervenciones a comparar:** | **Intervención:** Tacrolimus (TAC) + glucocorticoides (GC)  **Comparador:** Micofenolato mofetilo (MMF) + glucocorticoides (GC) |
| **Desenlaces principales:** | * 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 * 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%)** | | 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) | | Sí 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). |
| **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%)** | | 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) | | 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.  En adición, la evidencia proveniente de ECA encontrada al momento no permitió determinar los efectos sobre la falla ovárica ni eventos adversos gastrointestinales.  El GEG consideró que los daños serían moderados (puesto que la cantidad de casos de recaída renal sería considerable y las consecuencias serían importantes). |
| **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 (*seguimiento: 6-12 meses*) | ⨁◯◯◯ MUY BAJA | CRÍTICO | | 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 | | Entre los outcomes críticos, la menor certeza fue muy baja. |
| **Desenlaces importantes para los pacientes:**  ¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes? | | |
| Juicio | Evidencia | Consideraciones adicionales |
| ○ No ○ Probablemente no ● **Probablemente sí** ○ Sí |  | El GEG consideró que 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 |
| ○ 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, 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 |
| ○ Costos elevados ○ Costos moderados ● **Intervención y comparador cuestan similar** ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce | **Gastos de la intervención frente al comparador:**  ***A. Tacrolimus***  **Costo del tratamiento por persona: S/. 1584**   * Tacrolimus 1 mg capsula (S/. 0.8 por unidad) * 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**   * Micofenolato mofetilo 500 mg tab (S/. 0.70 por unidad) * 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 |
| ○ 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 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 |
| ○ No **● Probablemente no**  ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce |  | ***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.  ***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. |
| **Factibilidad:**  ¿La intervención es factible de implementar? | | |
| Juicio | Evidencia | Consideraciones adicionales |
| ○ No ○ Probablemente no **● Probablemente sí**  ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce |  | El seguro social cuenta con 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*

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:** | * 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 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%)** | | 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%)** | 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.  La evidencia proveniente de ECA encontrados al momento, no permitió determinar los efectos sobre la falla renal (estadio G5) ni actividad de la enfermedad.  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). |
| **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  (*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) | | 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) | | 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.  En adición, la evidencia proveniente de ECA encontrada al momento no permitió determinar los efectos sobre la recaída renal.  El GEG consideró que los daños serían triviales (puesto que los riesgos posiblemente sean similares con el uso de ambas terapias). |
| **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 (*seguimiento: 6-9 meses*) | ⨁◯◯◯ MUY BAJA | CRÍTICO | | 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 (*seguimiento: 6-9 meses*) | ⨁◯◯◯ MUY BAJA | CRÍTICO | | Alopecia (*seguimiento: 6-9 meses*) | ⨁◯◯◯ MUY BAJA | IMPORTANTE | | Eventos adversos gastrointestinales (*seguimiento: 6 meses*) | ⨁◯◯◯ MUY BAJA | IMPORTANTE | | Entre los outcomes críticos, la menor certeza fue muy baja. |
| **Desenlaces importantes para los pacientes:**  ¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes? | | |
| Juicio | Evidencia | Consideraciones adicionales |
| ○ No ○ Probablemente no ● **Probablemente sí**  ○ Sí |  | El GEG consideró que 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 |
| ○ 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, 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 |
| ○ Costos elevados ○ Costos moderados  **● Intervención y comparador cuestan similar** ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce | **Gastos de la intervención frente al comparador:**  ***A. Tacrolimus***  **Costo del tratamiento por persona: S/. 1584**   * Tacrolimus 1 mg capsula (S/. 0.8 por unidad) * 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**   * Ciclofosfamida 1 g IV amp (S/. 23.00 por unidad) * 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 |
| ○ 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 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 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 |
| ○ No ○ Probablemente no  ○ Probablemente sí ○ Sí **● Varía** ○ Se desconoce |  | ***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.  ***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. |
| **Factibilidad:**  ¿La intervención es factible de implementar? | | |
| Juicio | Evidencia | Consideraciones adicionales |
| ○ No ○ Probablemente no **● Probablemente sí**  ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce |  | El seguro social cuenta con 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. |

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) + glucorticoesteroides (GC)  **Comparador:** Micofenolato mofetilo (MMF) + glucocorticoides (GC) |
| **Desenlaces principales:** | * 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 * 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%)** | | 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) | | 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). |
| **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%)** | | 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) | * 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**). | | | 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). |
| **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  (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 | | Entre los outcomes críticos, la menor certeza fue muy baja. |
| **Desenlaces importantes para los pacientes:**  ¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes? | | |
| Juicio | Evidencia | Consideraciones adicionales |
| ○ No ○ Probablemente no ● **Probablemente sí** ○ Sí |  | El GEG consideró que 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 |
| ○ 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, 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. |
| **Uso de recursos:**  ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)? | | |
| Juicio | Evidencia | Consideraciones adicionales |
| ○ Costos elevados ○ Costos moderados ● **Intervención y comparador cuestan similar** ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce | **Gastos de la intervención frente al comparador:**  ***A. Tacrolimus***  **Costo del tratamiento por persona: S/. 1584**   * Tacrolimus 1 mg capsula (S/. 0.8 por unidad) * 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**   * Micofenolato mofetilo 500 mg tab (S/. 0.70 por unidad) * 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 |
| ○ 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 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 |
| ○ No **● Probablemente no**  ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce |  | ***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.  ***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. |
| **Factibilidad:**  ¿La intervención es factible de implementar? | | |
| Juicio | Evidencia | Consideraciones adicionales |
| ○ No ○ Probablemente no ● **Probablemente sí** ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce |  | El seguro social cuenta con 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** | | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **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 | |

*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 | |
| **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.

## **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?**

**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.

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Población:** Adultos con nefritis lúpica clase III a IV no refractarios, en fase de inducción.  **Intervención:** Tacrolimus (TAC) más Micofenolato Mofetilo (MMF) (terapia *multitarget*) + Glucocorticoides (GC)  **Comparador:** Ciclofosfamida (CYC) endovenosa + Glucocorticoides (GC)  **Autores**: Sergio Goicochea-Lugo  **Bibliografía por desenlace**:   * ***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*)** | **N°, 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 | CRITICO |
| 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*)** | **N°, 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 |
| **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.  ***Explicaciones de la certeza de evidencia:***   1. 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. 2. 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. 3. 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). 4. 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. 5. 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. 6. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión ya que el intervalo de confianza toma el punto de corte de 0.75. | | | | | | | |

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

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Población:** Adultos con nefritis lúpica clase V no refractarios, en fase de inducción.  **Intervención:** Tacrolimus (TAC) más Micofenolato Mofetilo (MMF) (terapia *multitarget*) + Glucocorticoides (GC)  **Comparador:** Ciclofosfamida (CYC) endovenosa + Glucocorticoides (GC)  **Autores**: Sergio Goicochea-Lugo  **Bibliografía por desenlace**:   * ***Mortalidad:*** ECA de Bao 2008, incluido en la RS de Deng 2018 * ***Respuesta renal completa o parcial:*** ECA deBao 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*)** | **N°, 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:***   1. Se disminuyó un nivel de evidencia dado el riesgo de sesgo poco en el ocultamiento de la asignación. 2. 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. 3. 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). 4. 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. 5. 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:** | * 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 |
| ○ Trivial ○ Pequeño ● **Moderado** ○ Grande ○ Varía ○ 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** | | 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) | | 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) | | 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 adversos gastrointestinales no serían despreciables). |
| **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  (*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) | | 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.  La evidencia proveniente de ECA encontrada al momento no permitió determinar los efectos sobre la falla ovárica.  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). |
| **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  (*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 | | 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). |
| **Desenlaces importantes para los pacientes:**  ¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes? | | |
| Juicio | Evidencia | Consideraciones adicionales |
| ○ No ○ Probablemente no ● **Probablemente sí** ○ Sí |  | 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 |
| ○ 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, 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 |
| ○ Costos elevados ○ Costos moderados ○ Intervención y comparador cuestan similar ● **Ahorros moderados** ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce | **Gastos de la intervención frente al comparador:**  ***A. Terapia multitarget***  **Costo del tratamiento por persona: S/. 1080**   * Tacrolimus 1 mg capsula (S/. 0.8 por unidad) * Dosis: TAC 3-4 mg diario x 6 meses * Total tratamiento = **S/. 576** * Micofenolato mofetilo 500 mg tab (s/. 0.70 por unidad) * Dosis: MMF 2g diario x 6 meses * Total tratamiento = **S/. 504**   ***B. Ciclofosfamida endovenosa***  **Costo del tratamiento por persona: S/. 2376**   * Ciclofosfamida 1 g IV amp (s/. 23.00 por unidad) * 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** | El uso de TAC más 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 |
| ○ 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 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. |
| **Aceptabilidad:**  Luego de conocer los beneficios y daños, ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes? | | |
| Juicio | Evidencia | Consideraciones adicionales |
| ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ● **Varía** ○ Se desconoce |  | ***Personal de salud:***  Probablemente la 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.  ***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. |
| **Factibilidad:**  ¿La intervención es factible de implementar? | | |
| Juicio | Evidencia | Consideraciones adicionales |
| ○ No ○ Probablemente no ● **Probablemente sí** ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce |  | El seguro social cuenta con 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. |

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:** | * 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 |
| ○ Trivial ○ Pequeño ● **Moderado** ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce | |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | | **Desenlaces (*outcomes*)** | **Número y Tipo de estudios** | **Efecto relativo (IC 95%)** | **Diferencia (IC 95%)** | | Mortalidad  (*seguimiento: 6-9 meses*) | 1 ECA  (40) | **NE** | **NE** | | Respuesta renal completa o parcial  (*seguimiento: 6-9 meses*) | 1 ECA  (40) | **RR: 2.00** (1.21 a 3.32) | **450 más por 1000** (de 94 más a 1000 más) | | Respuesta renal completa  (*seguimiento: 6-9 meses*) | 3 ECA  (281) | **RR: 2.38** (1.62 a 3.48) | **272 más por 1000** (de 122 más a 489 más) | | Respuesta renal parcial  (*seguimiento: 6-9 meses*) | 1 ECA  (40) | **RR: 1.00** (0.47 a 2.14) | **0 menos por 1000** (de 212 menos a 456 más) | | 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.  La evidencia proveniente de ECA encontrada al momento no permitió determinar los efectos sobre la mortalidad, falla renal, 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). |
| **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  (*seguimiento: 6-9 meses*) | 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  (*seguimiento: 6-9 meses*) | 1 ECA  (40) | **RR: 0.25** (0.03 a 2.05) | **150 menos por 1000** (de 194 menos a 210 más) | | Irregularidad menstrual  (*seguimiento: 6-9 meses*) | 1 ECA  (40) | **RR: 0.50** (0.10 a 2.43) | **100 menos por 1000** (de 180 menos a 286 más) | | Leucopenia  (*seguimiento: 6-9 meses*) | 1 ECA  (40) | **RR: 0.25** (0.03 a 2.05) | **150 menos por 1000** (de 194 menos a 210 más) | | Hipertensión arterial  (*seguimiento: 6-9 meses*) | 1 ECA  (40) | **RR: 7.00** (0.38 a 127.32) | **0 menos por 1000** (de 0 menos a 0 más) | | Alopecia  (*seguimiento: 6-9 meses*) | 1 ECA  (40) | **RR: 0.25** (0.03 a 2.05) | **150 menos por 1000** (de 194 menos a 210 más) | | Evento adverso gastrointestinal  (*seguimiento: 6-9 meses*) | 1 ECA  (40) | **RR: 0.29** (0.07 a 1.21) | **248 menos por 1000** (de 325 menos a 73 más) | | Si brindamos TAC más MMF a 1000 personas en lugar de brindar CYC endovenosa, 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.  La evidencia proveniente de ECA encontrada al momento no permitió determinar los efectos sobre la infección de cualquier tipo ni falla ovárica.  Los daños se consideraron triviales (puesto que los riesgos posiblemente sean similares con el uso de ambas terapias y relativamente infrecuentes). |
| **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  (*seguimiento: 6-9 meses*) | **NE** | CRÍTICO | | Respuesta renal completa o parcial  (*seguimiento: 6-9 meses*) | ⨁◯◯◯ MUY BAJA | IMPORTANTE | | Respuesta renal completa  (*seguimiento: 6-9 meses*) | ⨁⨁◯◯ BAJA | CRITICO | | 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 | | 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). |
| **Desenlaces importantes para los pacientes:**  ¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes? | | |
| Juicio | Evidencia | Consideraciones adicionales |
| ○ No ○ Probablemente no ● **Probablemente sí** ○ Sí |  | 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 |
| ○ 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, 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 |
| ○ Costos elevados ○ Costos moderados ○ Intervención y comparador cuestan similar ● **Ahorros moderados** ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce | **Gastos de la intervención frente al comparador:**  ***A. Terapia multitarget***  **Costo del tratamiento: S/. 1080**   * Tacrolimus 1 mg capsula (S/. 0.8 por unidad) * Dosis: TAC 3-4 mg diario x 6 meses * Total tratamiento = **S/. 576** * Micofenolato mofetilo 500 mg tab (s/. 0.70 por unidad) * Dosis: MMF 2g diario x 6 meses * Total tratamiento = **S/. 504**   ***B. Ciclofosfamida endovenosa***  **Costo del tratamiento: S/. 2376**   * Ciclofosfamida 1 g IV amp (s/. 23.00 por unidad) * 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** | El uso de TAC más 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 |
| ○ 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 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. |
| **Aceptabilidad:**  ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes? | | |
| Juicio | Evidencia | Consideraciones adicionales |
| ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ● **Varía** ○ Se desconoce |  | ***Personal de salud:***  Probablemente la mayoría del persona 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.  ***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. |
| **Factibilidad:**  ¿La intervención es factible de implementar? | | |
| Juicio | Evidencia | Consideraciones adicionales |
| ○ No ○ Probablemente no ● **Probablemente sí** ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce |  | El seguro social cuenta con 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 |
| **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 | |

## **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?**

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

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Población:** Adultos con nefritis lúpica clase I a V, en fase de mantenimiento.  **Intervención:** Micofenolato (MMF) + Glucocorticoides (GC)  **Comparador:** Azatioprina (AZA) + Glucocorticoides (GC)  **Autores**: Zhamanda N. Ortiz-Benique, Sergio Goicochea-Lugo  **Bibliografía por desenlace**:   * ***Mortalidad:*** RS de Deng 2019 * ***Falla renal:*** RS de Deng 2019 * ***Recaída renal:*** RS de Deng 2019 * ***Duplicación de la creatinina sérica:*** RS de Deng 2019 * ***Infección de cualquier tipo:*** RS de Deng 2019 * ***Infección por virus Herpes Zoster:*** RS deTunnicliffe 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*)** | **N°, 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  (s*eguimiento:*  *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*)** | **N°, 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:***   1. Se disminuyo 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. 2. Se disminuyo un nivel de evidencia por evidencia indirecta ya que los estudios no abordaron principalmente población latinoamericana. 3. Se disminuyo dos niveles de evidencia por imprecisión muy seria ya que el IC incluye los puntos de corte de 0.75 y 1.25. 4. Se disminuyo un nivel de evidencia por riesgo de sesgo alto o poco claro respecto al ocultamiento de la asignación en dos de los cinco ECA. 5. Se disminuyo dos niveles de evidencia por imprecisión muy seria ya que el IC incluye los puntos de corte de 0.18 y 1.74. 6. Se disminuyo un nivel de evidencia por imprecisión seria ya que IC incluye el punto de corte 0.75. 7. Se disminuyo 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. 8. Se disminuyo un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia seria ya que el I cuadrado fue 84%. 9. Se disminuyo 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. 10. Se disminuyo un nivel de certeza de evidencia por imprecisión seria ya que el IC incluye el punto de corte de 1.25. 11. Se disminuyo dos niveles de evidencia por imprecisión muy seria ya que el IC incluye los puntos de corte de 0.30 y 1.87. 12. Se disminuyo 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. 13. Se disminuyo dos niveles de evidencia por imprecisión muy seria ya que el IC incluye los puntos de corte de 0.30 y 5.90. 14. Se disminuyo dos niveles de certeza de evidencia debido a que más de la mitad de los estudios tuvo un riesgo de sesgo poco claro o alto en el ocultamiento de la secuencia de asignación y cegamiento. | | | | | | | |

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

Presentación:

|  |  |
| --- | --- |
| **Pregunta 6: En adultos con nefritis lúpica (NL) clase I a V no refractarios, ¿se debería brindar micofenolato mofetilo (MMF) en lugar azatioprina (AZA) como terapia inicial de la fase de mantenimiento?** | |
| **Población:** | Adultos con nefritis lúpica clase I a V, en fase de mantenimiento. |
| **Intervenciones a comparar:** | **Intervención:** Micofenolato mofetilo (MMF) + glucocorticoides (GC)  **Comparador:** Azatioprina (AZA) + glucocorticoides (GC) |
| **Desenlaces principales:** | * Mortalidad * Falla renal (estadio G 5) * Recaída renal * Eventos adversos gastrointestinales * Infección de cualquier tipo * Duplicación de la creatinina sérica * Amenorrea * Leucopenia * Infección por virus Herpes Zoster * Falla ovárica * Descontinuación de tratamiento * Alopecia |
| **Escenario:** | EsSalud |
| **Perspectiva:** | Recomendación clínica – poblacional |
| **Conflictos de intereses:** | Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta |

Evaluación:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Beneficios:**  ¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador? | | |
| Juicio | Evidencia | Consideraciones adicionales |
| ○ Trivial ● **Pequeño** ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce | |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | | **Desenlaces (*outcomes*)** | **Número y Tipo de estudios** | **Efecto relativo (IC 95%)** | **Diferencia (IC 95%)** | | Mortalidad  *(seguimiento:*  *12 -72 meses)* | 7 ECA  (601) | **RR: 0.52**  (0.19 a 1.40) | **18 menos por 1000**  (de 30 menos a 15 más) | | Falla renal (estadio G5)  *(seguimiento:*  *36 – 72 meses)* | 5 ECA  (514) | **RR: 0.56**  (0.18 a 1.74) | **16 menos por 1000**  (de 29 menos a 26 más) | | Recaída renal  (*seguimiento:*  *12 -72 meses)* | 7 ECA  (558) | **RR: 0.76**  (0.54 a 1.07) | **55 menos por 1000**  (de 106 menos a 16 más) | | Irregularidad menstrual  *(seguimiento:*  *12 – 63 meses)* | 5 ECA  (306) | **RR: 0.28**  (0.10 a 0.78) | **92 menos por 1000**  (de 116 menos a 28 menos) | | Leucopenia  *(seguimiento:*  *12 – 63 meses)* | 6 ECA  (562) | **RR: 0.16**  (0.06 a 0.40) | **95 menos por 1000**  (de 106 menos a 68 menos) | | Descontinuación del tratamiento  *(seguimiento:*  *36 – 63 meses)* | 3 ECA  (394) | **RR: 0.60**  (0.41 a 0.88) | **NR** | | 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). |
| **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 creatinina sérica  *(seguimiento:*  *36 – 72 meses)* | 5 ECA  (514) | **RR: 0.51**  (0.23 a 1.14) | **35 menos por 1000**  (de 55 menos a 10 más) | | Infección de cualquier tipo  *(seguimiento:*  *12 – 63 meses)* | 4 ECA  (255) | **RR: 0.61**  (0.29 a 1.30) | **223 menos por 1000**  (de 407 menos a 172 más) | | 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) | | 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 uso de ambas terapias y relativamente infrecuentes y/o manejables). |
| **Certeza de la evidencia:**  ¿Cuál es la certeza general de la evidencia? | | |
| Juicio | Evidencia | Consideraciones adicionales |
| ● **Muy baja** ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ No se evaluaron estudios | |  |  |  | | --- | --- | --- | | **Desenlaces (*outcomes*)** | **Certeza** | **Importancia** | | Mortalidad  *(seguimiento: 12 -72 meses)* | ⨁◯◯◯ MUY BAJA | CRÍTICO | | Falla renal (estadio G5)  *(seguimiento: 36 – 72 meses)* | ⨁◯◯◯ MUY BAJA | CRÍTICO | | Recaída renal  (s*eguimiento:* *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 | | Entre los outcomes críticos, la menor certeza fue muy baja. |
| **Desenlaces importantes para los pacientes:**  ¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes? | | |
| Juicio | Evidencia | Consideraciones adicionales |
| ○ No ○ Probablemente no ● **Probablemente sí** ○ Sí |  | El GEG consideró que se han evaluado desenlaces importantes para los pacientes como mortalidad, progresión a falla renal (estadio G5), y recaída. Sin embargo, habría otros desenlaces importantes para los pacientes como actividad de la enfermedad que no fueron evaluados en las revisiones encontradas. Por ello, se consideró que probablemente si se consideraron todos los desenlaces importantes para los pacientes. |
| **Balance de los efectos:**  ¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador?  (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes) | | |
| Juicio | Evidencia | Consideraciones adicionales |
| ○ Favorece al comparador ○ Probablemente favorece al comparador ○ No favorece a la intervención ni al comparador ● **Probablemente favorece a la intervención** ○ Favorece a la intervención ○ Varía ○ Se desconoce |  | Considerando los beneficios, los daños, desenlaces importantes para los pacientes, y la certeza de la evidencia, el GEG consideró que el balance posiblemente favorezca al uso de MMF más GC en lugar del uso de AZA más GC. |
| **Uso de recursos:**  ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)? | | |
| Juicio | Evidencia | Consideraciones adicionales |
| ○ Costos elevados ● **Costos moderados** ○ Intervención y comparador cuestan similar ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce | **Gastos de la intervención frente al comparador:**  ***A. Micofenolato mofetilo***  **Costo del tratamiento por persona: S/. 1800**   * Micofenolato mofetilo 500 mg tab (S/. 0.70 por unidad) * Dosis: MMF 2 – 3 g/día x 12 meses (6 tabletas al día aproximadamente) * Total tratamiento: **S/. 1800**   ***B. Azatioprina***  **Costo de tratamiento por persona: S/. 302.4**   * Azatioprina 50 mg tab (s/. 0.28 por unidad) * Dosis: AZA 1.5 – 2 mg/kg/día x 12 meses (3 tabletas al día aproximadamente para una persona de 70 kg) * Total tratamiento = **S/. 302.4** | El uso de MMF más GC seria más costosa que el uso de AZA más GC. Por ello, se consideró que podría generar costos moderados. |
| **Equidad:**  ¿Al preferir la intervención en lugar del comparador, se generará inequidad?  (Inequidad: desfavorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc) | | |
| Juicio | Evidencia | Consideraciones adicionales |
| ○ Reduce la equidad ○ Probablemente reduce la equidad ● **Probablemente no tenga impacto en la equidad** ○ Probablemente incrementa la equidad ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce |  | Considerando que los servicios que utilizan MMF y AZA mantenga la disponibilidad de dichos fármacos acorde a la carga de pacientes que los necesitan y que la cantidad de tabletas diarias a necesitar sería similar, brindar MMF más GC probablemente no tenga impacto en la equidad. |
| **Aceptabilidad:**  Luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños, ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes? | | |
| Juicio | Evidencia | Consideraciones adicionales |
| ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ● **Varía** ○ Se desconoce |  | ***Personal de salud:***  Probablemente la aceptabilidad por parte del personal de salud sea variable ya que la eficacia en la prevención de recaídas posiblemente es similar y se podrían considerar contraindicaciones para el uso de estos fármacos, preferencias sobre la fertilidad de las pacientes, y consecuencias importantes para el paciente o para la continuidad del tratamiento producto de los daños hematológicos para tomar la decisión sobre qué terapia brindar.  ***Pacientes:***  Probablemente la aceptabilidad por parte de los pacientes sea variable dado que no todos tendrían la misma adherencia a las terapias, preferencias sobre la fertilidad ni valorarían los riesgos hematológicos de la misma manera. |
| **Factibilidad:**  ¿La intervención es factible de implementar? | | |
| Juicio | Evidencia | Consideraciones adicionales |
| ○ No ○ Probablemente no ● **Probablemente sí** ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce |  | El seguro social cuenta con MMF y AZ en el petitorio. Se tendría que verificar la disponibilidad según la carga de pacientes con NL que maneje cada centro de salud y las restricciones sobre las especialidades autorizadas a brindarlos. Además, se puede hacer uso de mecanismos de referencia farmacológica para el abastecimiento. |

**Resumen de los juicios:**

|  | **JuicioS** | | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Beneficios** | Trivial | Pequeño |  | Moderado | Grande | Varía | Se desconoce |
| **daños** | Grande | Moderada |  | Pequeño | Trivial | Varía | Se desconoce |
| **Certeza de la evidencia** | Muy baja | Baja |  | Moderada | Alta | Ningún estudio incluido | |
| **CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES** | No | Posiblemente no |  | Posiblemente sí | Sí |  |  |
| **Balance de BENEFICIOS / DAÑOS** | Favorece al comparador | Probablemente favorece al comparador | No favorece a la intervención ni al comparador | Probablemente favorece a la intervención | Favorece a la intervención | Varía | Se desconoce |
| **USO DE Recursos** | Costos  extensos | Costos moderados | Costos y ahorros despreciables | Ahorros moderados | Ahorros extensos | Varía | Se desconoce |
| **Equidad** | Reducido | Probablemente reducido | Probablemente ningún impacto | Probablemente aumentado | Aumentado | Varía | Se desconoce |
| **Aceptabilidad** | No | Probablemente no |  | Probablemente sí | Sí | Varía | Se desconoce |
| **FACTIBILIDAD** | 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 | |