

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

Introducción

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

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

Pregunta PICO abordada en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó dos preguntas PICO:

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

Búsqueda de RS:

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

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

Se encontraron tres RS publicadas como artículos científicos: Tian 2017 (39), Tunnicliffe 2018 (26), y Bae 2019 (40). A continuación, se resume las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios
Bae 2019	14/16	Febrero 2018	1 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta renal completa • Infección de cualquier tipo
Tunncliffe 2018	15/16	Marzo 2018	5 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Falla renal (estadio G5) • Respuesta renal completa • Respuesta renal parcial • Recaída renal • Actividad de la enfermedad • Infección de cualquier tipo • Falla ovárica • Irregularidad menstrual • Eventos adversos gastrointestinales
Tian 2017	12/16	Enero 2017	6 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta renal completa o parcial • Respuesta renal completa • Respuesta renal parcial • Recaída renal • Actividad de la enfermedad • Infección de cualquier tipo • Irregularidad menstrual • Hematotoxicidad • Eventos adversos gastrointestinales

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

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

RS	Puntaje en AMSTAR-2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios
Tian 2017	12/16	Enero 2017	6 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta renal completa o parcial • Respuesta renal completa • Respuesta renal parcial • Recaídas • Infección de cualquier tipo • Irregularidad menstrual • Hematotoxicidad • Eventos adversos gastrointestinales

Evidencia por cada desenlace:

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

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

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

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

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

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

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

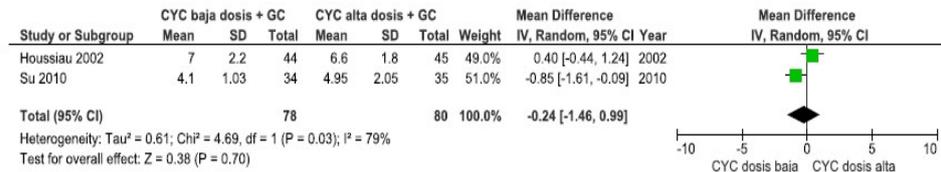
- Eventos adversos gastrointestinales:
 - Para este desenlace se contó con dos RS: Tian 2017, y Tunncliffe 2018.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tian 2017** por las razones anteriormente mencionadas.
 - Para este desenlace, la RS incluyó 6 ECA (n=369). Las características de los ECA fueron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

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

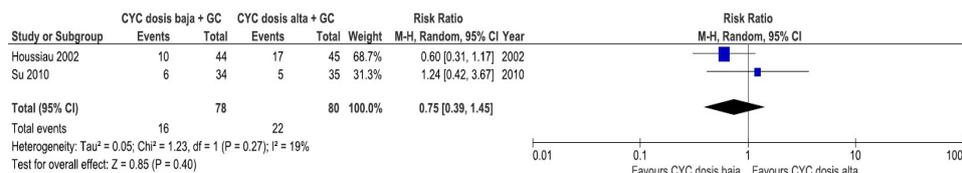
Se evaluaron los siguientes desenlaces:

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

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

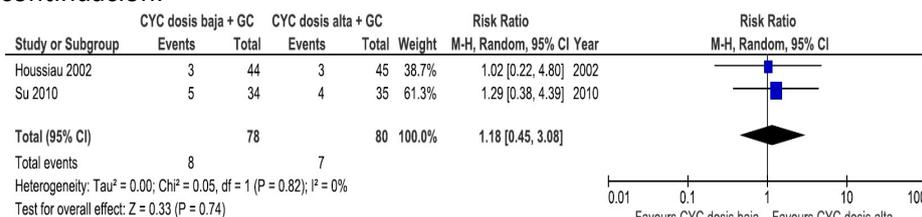


- El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (enero 2017).
- Infección de cualquier tipo:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Tian 2017.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tian 2017** por las razones anteriormente mencionadas.
 - Para este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

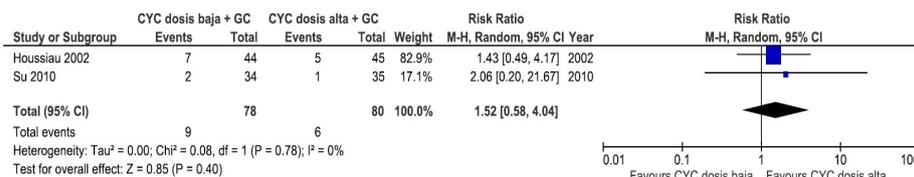


- El GEG consideró no necesario actualizar la RS debido a que su búsqueda fue reciente (enero 2017).
- Falla ovárica:
 - Ninguna RS encontrada evaluó este desenlace.
- Irregularidad menstrual:
 - Para este desenlace se contó con una RS: Tian 2017.
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Tian 2017**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

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



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



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

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

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

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

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

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

Daños:

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

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

Explicaciones de la certeza de evidencia:

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

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

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

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

Explicaciones de la certeza de evidencia:

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

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

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

Presentación:

Pregunta 3.1. En adultos con nefritis lúpica (NL) clase III a IV no refractarios, en quienes se decida iniciar la fase de inducción con ciclofosfamida (CYC) endovenosa, ¿se debería brindar CYC a dosis bajas en lugar de dosis altas?	
Población:	Pacientes adultos con nefritis lúpica clase III a IV no refractarios en quienes se brinde CYC como terapia inicial de la fase de inducción.
Intervenciones a comparar:	Intervención: Ciclofosfamida (CYC) endovenosa a dosis baja + Glucocorticoides (GC) Comparador: Ciclofosfamida (CYC) endovenosa a dosis baja + Glucocorticoides (GC)
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Falla renal (estadio G5) • Respuesta renal completa • Respuesta renal parcial • Recaída renal • Función renal estable • Actividad de la enfermedad • Infección de cualquier tipo • Infección por virus Herpes Zoster • Falla ovárica • Irregularidad menstrual • Hematotoxicidad • Eventos adversos gastrointestinales
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés respecto a esta pregunta.

Evaluación:

Beneficios:					
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (outcomes)	Nº, diseño estudio y participante	Efecto relativo (IC95%)	Diferencia (IC 95%)	Si brindamos CYC endovenosa a dosis baja más GC a 1000 personas en lugar de brindar CYC endovenosa a dosis alta más GC, probablemente evitaríamos 73 casos menos de infección de cualquier tipo (IC95%: -6 a -124) y 121 casos menos de irregularidad menstrual (IC95%: -72 a -155). En contraste probablemente no modificaríamos la respuesta renal completa, respuesta renal parcial, y posiblemente no modificaríamos la mortalidad a 6 ni 12 meses, actividad de la enfermedad. Además, posiblemente no modificaríamos la mortalidad a 5-10
	Mortalidad (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (117)	RR: 1.81 (0.19 a 16.85)	18 más por 1000 (de 18 menos a 360 más)	
	Mortalidad (seguimiento: 12 meses)	2 ECA (121)	RR: 0.97 (0.14 a 6.56)	1 menos por 1000 (de 27 menos a 177 más)	
	Mortalidad (seguimiento: 5 años)	1 ECA (85)	RR: 0.13 (0.01 a 2.51)	64 menos por 1000 (de 72 menos a 110 más)	

Mortalidad (seguimiento: 10 años)	1 ECA (90)	RR: 0.38 (0.08 a 1.87)	70 menos por 1000 (de 105 menos a 99 más)
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)

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
	Desenlaces (outcomes)	N°, diseño estudio y participante	Efecto relativo (IC95%)	Diferencia (IC 95%)	
<input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Pequeño <input checked="" type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	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)	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).
	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)	

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

		terminal, recaídas, infecciones e irregularidad menstrual.
Balance de los efectos:		
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Considerando los beneficios, los daños, desenlaces importantes para los pacientes, y la certeza de la evidencia, el GEG consideró que el balance posiblemente favorezca a al uso de CYC endovenosa a dosis baja más GC en lugar del uso de CYC endovenosa a dosis alta más GC.
Uso de recursos:		
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Costos elevados <input type="radio"/> Costos moderados <input checked="" type="radio"/> Intervención y comparador cuestan similar <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Gastos de la intervención frente al comparador: A. Ciclofosfamida endovenosa a dosis media Costo del tratamiento por persona: S/. 2238 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ciclofosfamida 1 g IV amp (S/. 23.00 por unidad) <ul style="list-style-type: none"> • Dosis: CYC endovenosa 0.5 g cada 15 días hasta completar 6 dosis (3 meses) • Total tratamiento = S/. 138 ▪ Costo adicional: dispositivos médicos + hospitalización para su aplicación= S/. 2100 B. Ciclofosfamida endovenosa a dosis alta Costo del tratamiento por persona: S/. 2376 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ciclofosfamida 1 g IV amp (S/. 23.00 por unidad) <ul style="list-style-type: none"> • Dosis: CYC endovenosa 1 g/m²/mes (1.82 m² de superficie corporal para una persona de 70 kg) x 6 meses • Total tratamiento = S/. 276 ▪ Costo adicional: dispositivos médicos + hospitalización para su aplicación= S/. 2100 	El uso de CYC endovenosa a dosis baja más GC tendría similares costos al uso de CYC endovenosa a dosis alta.
Equidad:		
¿Al preferir la intervención en lugar del comparador, se generará inequidad? (Inequidad: desfavorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente reduce la equidad <input checked="" type="radio"/> Probablemente no tenga impacto en la equidad <input type="radio"/> Probablemente incrementa la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Considerando que los servicios que utilizan CYC endovenosa mantengan la disponibilidad de dichos fármacos acorde a la carga de pacientes que la necesitan y que la cantidad de ampollas a necesitar sería similar, brindar CYC endovenosa a dosis baja probablemente no tenga impacto en la equidad.
Aceptabilidad:		
Luego de conocer la evidencia sobre los benéficos y daños, ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input checked="" type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Personal de salud: Probablemente la mayoría del personal de salud aceptaría brindar CYC endovenosa a dosis baja más GC en lugar de CYC endovenosa a dosis alta más GC. Sin embargo, dado que el manejo de NL es

		<p>individualizado, otro grupo de profesionales podría estar de acuerdo con iniciar brindando CYC endovenosa a dosis alta teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad y presencia de otras manifestaciones lúpicas que hagan revalorar la decisión.</p> <p>Pacientes: La aceptabilidad por parte de los pacientes podría ser variable teniendo en cuenta que pueden valorar los efectos sobre la fertilidad de diferente manera y que la adherencia a la duración de las terapias puede ser diferente.</p>
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p>El seguro social cuenta con CYC endovenosa en el petitorio. Se tendría que verificar la disponibilidad según la carga de pacientes con NL que maneje cada centro de salud y las restricciones sobre las especialidades autorizadas a brindarlos. Además, se puede hacer uso de mecanismos de referencia farmacológica para el abastecimiento.</p>

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

Presentación:

Pregunta 3.2. En adultos con nefritis lúpica (NL) clase V no refractarios, en quienes se decida iniciar la fase de inducción con ciclofosfamida (CYC) endovenosa, ¿se debería brindar CYC a dosis bajas en lugar de dosis altas?	
Población:	Pacientes adultos con nefritis lúpica clase V no refractarios, en quienes se brinde CYC como terapia inicial de la fase de inducción.
Intervenciones a comparar:	<p>Intervención: Ciclofosfamida (CYC) endovenosa a dosis baja + Glucocorticoides (GC)</p> <p>Comparador: Ciclofosfamida (CYC) endovenosa a dosis baja + Glucocorticoides (GC)</p>
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Falla renal (estadio G5) • Respuesta renal completa • Respuesta renal parcial • Recaída renal • Función renal estable • Actividad de la enfermedad • Infección de cualquier tipo • Infección por virus Herpes Zoster • Falla ovárica • Irregularidad menstrual • Hematotoxicidad • Eventos adversos gastrointestinales
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés respecto a esta pregunta.

Evaluación:

Beneficios:					
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ● Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce 	Desenlaces (outcomes)	Nº, diseño estudio y participante	Efecto relativo (IC95%)	Diferencia (IC 95%)	<p>Si brindamos CYC endovenosa a dosis baja más GC a 1000 personas en lugar de CYC endovenosa a dosis alta más GC, probablemente no modificaríamos la respuesta renal completa o parcial, y posiblemente no modificaríamos la actividad de la enfermedad. En adición, posiblemente no modificaríamos la recaída renal pero esto es incierto.</p> <p>El GEG consideró que los beneficios serían triviales e inciertos (puesto que el tamaño de los efectos en la respuesta renal completa o parcial, recaída renal, y actividad de la enfermedad podrían ser similares entre las dosis. Además, al momento se desconocen los efectos sobre otros desenlaces críticos).</p>
	Respuesta renal completa o parcial (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (89)	RR: 1.05 (0.87 a 1.28)	40 más por 1000 (de 104 menos a 224 más)	
	Recaída renal (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (89)	RR: 0.94 (0.49 a 1.84)	17 menos por 1000 (de 147 menos a 243 más)	
	Actividad de la enfermedad - SLEDAI	2 ECA (158)	-	DM: - 0.24 puntos (de -1.46 a +0.99)	
Daños:					
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grande ○ Moderado ○ Pequeño ● Trivial ○ Varía ○ Se desconoce 	Desenlaces (outcomes)	Nº, diseño estudio y participante	Efecto relativo (IC95%)	Diferencia (IC 95%)	<p>Si brindamos CYC endovenosa a dosis baja más GC a 1000 personas en lugar de CYC endovenosa a dosis alta más GC, posiblemente no modificaríamos el riesgo de infección de cualquier tipo, irregularidad menstrual, hematotoxicidad, ni de eventos adversos gastrointestinales pero esto es incierto.</p> <p>El GEG consideró que los daños serían triviales e inciertos (puesto que el tamaño de los efectos en la infección de cualquier tipo, irregularidad menstrual, hematotoxicidad, y eventos adversos gastrointestinales podrían ser similares entre las dosis. Además, al momento se desconocen los efectos sobre otros desenlaces críticos).</p>
	Infección de cualquier tipo (seguimiento: 6 meses)	2 ECA (158)	RR: 0.75 (0.39 a 1.45)	69 menos por 1000 (de 168 menos a 124 más)	
	Irregularidad menstrual (seguimiento: 6 meses)	2 ECA (158)	RR: 1.18 (0.45 a 3.08)	16 más por 1000 (de 48 menos a 182 más)	
	Hematotoxicidad (seguimiento: 6 meses)	2 ECA (158)	RR: 1.52 (0.58 a 4.04)	39 más por 1000 (de 32 menos a 228 más)	
Eventos adversos gastrointestinales (seguimiento: 6 meses)	1 ECA (69)	RR: 1.24 (0.62 a 2.47)	69 más por 1000 (de 109 menos a 420 más)		
Certeza de la evidencia:					
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?					
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Muy baja ● Baja ○ Moderada ○ Alta ○ No se evaluaron estudios 	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia	Entre los outcomes críticos, la menor certeza fue baja.	
	Respuesta renal completa o parcial (seguimiento: 6 meses)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE		
	Recaída renal (seguimiento: 6 meses)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE		

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

	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis: CYC endovenosa 1 g/m²/mes (1.82 m² de superficie corporal para una persona de 70 kg) x 6 meses • Total tratamiento = S/. 276 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Costo adicional: dispositivos médicos + hospitalización para su aplicación= S/. 2100 	
Equidad:		
¿Al preferir la intervención en lugar del comparador, se generará inequidad? (Inequidad: desfavorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente reduce la equidad <input checked="" type="radio"/> Probablemente no tenga impacto en la equidad <input type="radio"/> Probablemente incrementa la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Considerando que los servicios que utilizan CYC endovenosa mantengan la disponibilidad de dichos fármacos acorde a la carga de pacientes que la necesitan y que la cantidad de ampollas a necesitar sería similar, brindar CYC endovenosa a dosis baja probablemente no tenga impacto en la equidad.
Aceptabilidad:		
Luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños, ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input checked="" type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p>Personal de salud: La aceptabilidad del uso de CYC endovenosa a dosis baja en lugar de CYC endovenosa a dosis alta en adultos con NL clase V podría ser variable entre el personal de salud. Dado que el manejo de la NL es individualizado y la evidencia al momento no es concluyente, se podría optar por brindar alguna de las dosis teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad.</p> <p>Pacientes: La aceptabilidad por parte de los pacientes podría ser variable según qué tan adherentes sean a la duración de los esquemas de CYC endovenosa. Además, podrían valorar los potenciales efectos sobre la fertilidad de diferente manera.</p>
Factibilidad:		
¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El seguro social cuenta con CYC endovenosa en el petitorio. Se tendría que verificar la disponibilidad según la carga de pacientes con NL que maneje cada centro de salud y las restricciones sobre las especialidades autorizadas a brindarlos. Además, se puede hacer uso de mecanismos de referencia farmacológica para el abastecimiento.

Resumen de los juicios:

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

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR LA INTERVENCIÓN "A" O LA INTERVENCIÓN "B" (CONTROL)	Recomendación fuerte a favor del control	Recomendación condicional a favor del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

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

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		

	JUICIOS						
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR LA INTERVENCIÓN "A" O LA INTERVENCIÓN "B" (CONTROL)	Recomendación fuerte a favor del control	Recomendación condicional a favor del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

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

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

Buenas Prácticas Clínicas (BPC):

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

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

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