





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ  
FACULTAD DE MEDICINA  
Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

Tesis para obtener el diploma en la especialidad de Reumatología  
**Revisión sistemática de tratamiento de glomerulonefritis rápidamente  
progresiva por lupus eritematoso sistémico**

**Jorge Alfredo González García**

Presenta

**DIRECTOR CLÍNICO**

David Alejandro Herrera Van Oostdam  
Médico adscrito a Medicina interna y Reumatología  
Medicina interna y Reumatología  
Maestro en ciencias en investigación clínica

**CO-DIRECTOR CLÍNICO**

Carlos Abud Mendoza  
Médico adscrito a Medicina interna / Reumatología

**DIRECTOR METODOLÓGICO**

Isabel Patiño López  
Departamento de Salud Pública y Ciencias Médica  
Maestra en ciencias en investigación clínica

Febrero de 2022



Revisión sistemática de glomerulonefritis rápidamente progresiva por Jorge Alfredo González García se distribuye bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

## Resumen

La prevalencia de nefritis va de 35 a 60% en pacientes que padecen lupus eritematoso sistémico. La glomerulonefritis rápidamente progresiva se presenta hasta en 20% de pacientes con nefritis lúpica, es un síndrome clínico caracterizado por pérdida rápida de función renal acompañado de proteinuria, hematuria glomerular y a menudo oliguria, las biopsias renales se caracterizan por presentar hiper celularidad extracapilar y hasta 30% de quienes la presentan tienen riesgo de requerir diálisis. No hay consenso sobre el tratamiento para inducción a remisión en este grupo de pacientes, sin embargo, se reconoce que debe ser intenso dado el riesgo de enfermedad renal crónica y progresión a estadio terminal. En la actualidad, las recomendaciones de las principales guías para el tratamiento de nefritis lúpica severa, es el empleo de ciclofosfamida intravenosa a dosis altas mensuales.

Realizamos revisión sistemática con el objetivo de reconocer la eficacia de tratamientos empleados para inducción a remisión en nefritis lúpica que se presenta como glomerulonefritis rápidamente progresiva y / o con hiper celularidad extracapilar. Se realizaron búsquedas de artículos originales en metabuscadores, bases de datos multidisciplinarias y de datos especializadas que evaluaran tratamiento en este grupo de pacientes. Incluimos 10 artículos de 7460, se evaluaron con el instrumento OPMER y GRADE.

Nueve de los 10 estudios fueron retrospectivos y solo 1 prospectivo. En cuanto al tratamiento de glomerulonefritis rápidamente progresiva y/o glomerulonefritis con hiper celularidad extracapilar en lupus eritematoso sistémico, los estudios de Tang Z, et al. y el de Chen S, et al., destacaron que la terapia combinada para inducción a remisión con prednisona más mofetil micofenolato más tacrolimus alcanzó mayor tasa de supervivencia renal y mayor tasa de remisión completa, que aquellos con monoterapia, adicionalmente Imai et al., lo evaluaron en cinco pacientes, que mostraron mejoría de tasa de filtrado glomerular estimada y en proteinuria a los 6 y 12 meses de seguimiento en todos los pacientes.

No hubo mejoría con el empleo de rituximab, sin embargo, el tamaño de la muestra para evaluar la efectividad fue pequeño.

A pesar de que las guías actuales recomiendan ciclofosfamida en este grupo de pacientes, la terapia combinada podría ser una opción en estos casos, además invitan a considerar ensayos clínicos prospectivos.

**Palabras clave**

Glomerulonefritis rápidamente progresiva, hiper celularidad extracapilar, lupus eritematoso sistémico, tratamiento.

## Índice

|   |    |
|---|----|
| Resumen .....   | 4  |
| Palabras clave .....  | 5  |
| Índice de Tablas .....                                      | 7  |
| Lista de Figuras .....                                      | 7  |
| Lista de abreviaturas y símbolos .....                      | 8  |
| Dedicatorias.....   | 11 |
| Antecedentes.....   | 12 |
| Justificación .....   | 18 |
| Pregunta de investigación.....                              | 19 |
| Hipótesis .....   | 19 |
| Objetivos.....  | 19 |
| Objetivo general.....                                       | 19 |
| Objetivos específicos .....                                 | 19 |
| Sujetos y métodos .....                                     | 20 |
| Evaluación de calidad.....                                  | 26 |
| Ética.....  | 28 |
| Resultados.....   | 28 |
| Discusión .....   | 31 |
| Limitaciones y/o nuevas perspectivas de investigación ..... | 39 |
| Conclusión .....  | 39 |
| Bibliografía.....   | 42 |
| Anexo 1. Evaluación OPMER.....                              | 48 |
| Anexo 2. Nivel de calidad sistema GRADE .....               | 49 |

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| Anexo 4. Declaración PRISMA ..... | 50 |
|-----------------------------------|----|

### **Índice de Tablas**

|   |    |
|---|----|
| Tabla 1. Palabras claves en inglés y español, sinónimos y términos MESH.....                    | 21 |
| Tabla 2. Estrategias de búsqueda utilizadas.....  | 25 |
| Tabla 3. Artículos incluidos con evaluación OPMER y GRADE .....                                 | 29 |
| Tabla 4. Número de pacientes, definición de hiper celularidad extracapilar,<br>desenlaces. .... | 40 |

### **Lista de Figuras**

|  |    |
|--|----|
| Figura 1. Flujograma de artículos..... | 26 |
|--|----|

## Lista de abreviaturas y símbolos

**AAN:** Anticuerpos antinucleares.

**Ac:** anticuerpos.

**ACR:** Colegio Americano de Reumatología.

**AFA:** Afroamericanos.

**ANCA:** Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos.

**AR:** artritis reumatoide.

**AZA:** Azatiprina.

**BR:** Biopsia renal.

**BVS:** Biblioteca Virtual en Salud.

**CrS:** Creatinina sérica.

**CFM:** Ciclofosfamida.

**DeCS:** Descriptores en Ciencias de la Salud.

**ELNT:** *Euro Lupus Nephritis Trial*.

**ERC:** enfermedad renal crónica.

**ERCT:** Enfermedad renal crónica terminal.

**ERCT:** Enfermedad renal terminal.

**EULAR:** Liga Europea contra las enfermedades reumáticas.

**FT:** Falla al tratamiento.

**GMNL:** Glomerulonefritis lúpica.

**GNML:** Glomerulonefritis por medias lunas.

**GMNRP:** Glomerulonefritis rápidamente progresiva.

**GNML:** Glomerulonefritis por medias lunas.

**Gpo:** Grupos.

**GRADE:** *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*.

**IV:** Intravenosa.

**LES:** Lupus eritematoso sistémico.

**LRA:** Lesión renal aguda.

**LUNAR:** *Nephritis Assessment With Rituximab*

**ML:** Medias lunas.

**MMF:** Micofenolato de mofetilo.

**MPD:** Metildprednisolona.

**NAG:** N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidasa.

**NIH:** *National Institutes of Health*

**NL:** Nefritis lúpica.

**NLP:** Nefritis lúpica proliferative.

**PDN:** Prednisona.

**Pt:** Pacientes.

**RBP:** proteína de unión a retinol.

**RC:** Remisión completa.

**RP:** Remisión parcial.

**RTX:** Rituximab.

**SLICC:** Clínica de colaboración internacional de lupus eritematoso generalizado.

**TAC:** Tacrolimus.

**TFGe:** tasa de filtrado glomerular estimada.



## **Dedicatorias**

*A mis padres porque solo ellos saben el gran esfuerzo que hicieron para que esto fuera posible.*

*A mis hermanas por apoyarme siempre, por palabras de ánimos y por su ayuda incondicional.*

*A mis maestros por el tiempo, esfuerzo y dedicación a mi formación y de mis compañeros.*

## **Antecedentes**

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune de causa desconocida, caracterizado por pérdida de tolerancia inmunológica a material genético endógeno, que conduce a daño de distintos tejidos y órganos. Se calcula que el LES tiene incidencia de 1 a 8.7 casos por 100,000 personas año y prevalencia de 8 a 180 casos por 100,000 personas.<sup>1</sup> Por otra parte, la prevalencia de nefritis lúpica (NL) parece ser mayor en hombres que mujeres con relación que va de 1.1 a 1.7 vs 1 respectivamente.<sup>1,2</sup>

El diagnóstico de LES recae en el empleo de criterios de clasificación que no han sido creados con este fin, estos han sufrido actualizaciones con el paso del tiempo, los más utilizados actualmente incluyen los criterios de clasificación 2012 de la Clínica de Colaboración Internacional de Lupus Eritematoso Sistémico (SLICC 2012), en estos se requieren cuatro criterios de clasificación, al menos un criterio clínico y un inmunológico para clasificar como LES; la biopsia confirmatoria de nefritis compatible con LES (en presencia de autoanticuerpos) es suficiente para clasificación.<sup>3</sup>

En el 2019 se aprobaron los criterios de clasificación por la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR, por sus siglas en inglés) y el Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés), dando lugar a los criterios ACR/EULAR 2019, que contemplan la inclusión de anticuerpos antinucleares (AAN) como criterio de entrada, seguido de la suma de puntos que se le han asigna a cada uno de los dominios agrupados en 7 clínicos (constitucional, hematológico, neuropsiquiátrico, mucocutáneo, seroso, musculoesquelético y renal) y 3 inmunológicos (anticuerpos antifosfolípidos, proteínas del complemento y anticuerpos específicos de LES), los pacientes con  $\geq 10$  puntos clasifican para LES; en la cohorte de validación estos criterios tuvieron sensibilidad del 96.1% y especificidad del 93.4% comparado con 82.8% de sensibilidad y 93.4% de especificidad de los criterios ACR 1997 y 96.7% de sensibilidad y 83.7% de especificidad de los criterios SLICC 2012.<sup>4</sup>

El LES puede potencialmente dañar cualquier órgano o sistema. La gravedad de presentación varía en relación con raza y grupo étnico; los niños, latinos, hispanos, asiáticos y afroamericanos presentan manifestaciones clínicas más severas y mayor riesgo de daño acumulado que los caucásicos.<sup>5</sup>

La frecuencia de los síntomas durante la enfermedad son variables, estimando que durante la evolución los síntomas generales están presentes en 90-95%, la afección mucocutánea (alopecia, úlceras orales, lesiones de lupus cutáneo agudo, subagudo y crónico) en el 80-90%, afección osteomuscular (artritis / artralgiás, necrosis avascular, miositis) en el 80-90%, serositis (pleuritis, pericarditis, peritonitis) en el 50-70%, afección neuropsiquiátrica (deterioro cognitivo, depresión, psicosis, crisis convulsivas, enfermedad cerebro vascular, síndromes desmielinizantes, neuropatía periférica) en el 40-60%, afección gastrointestinal (dismotilidad esofágica, esofagitis, vasculitis) en el 50% y citopenias autoinmunes (anemia, trombocitopenia) en el 20 a 30%.<sup>5</sup>

La presencia de NL, varía de acuerdo con grupo étnico y raza, con reportes de mayor prevalencia en afroamericanos que varía de 34 a 51%, hispanos de 31 a 49%, asiáticos de 33 a 82% y en blancos 14 a 23%.<sup>1</sup> Es una de las complicaciones más severas, se ha reportado en 25 a 50% de pacientes al inicio de la enfermedad.<sup>6</sup> A pesar de tratamiento, en la actualidad aproximadamente el 20% de pacientes con NL desarrollan enfermedad renal crónica terminal (ERCT) dentro de la primera década de la enfermedad. El tratamiento de la NL aún no es lo suficientemente eficaz para inducción a la remisión o para prevenir recaídas. Solo poco más del 30% alcanza remisión dentro de 6 meses de iniciada la terapia<sup>1,7</sup> y aún los pacientes que responden experimentan recaídas hasta en 35%.<sup>1</sup> La NL se clasifica histológicamente en 6 clases distintas que representan manifestaciones diferentes y severidad de afección renal.

La glomerulonefritis rápidamente progresiva (GMNRP) es un síndrome clínico que generalmente es definido por pérdida rápida de función renal acompañado de proteinuria, hematuria glomerular y a menudo oliguria, de este grupo de pacientes hasta 30% de pacientes tienen riesgo de requerir diálisis al diagnóstico. La causa de

GMNRP usualmente correlaciona con biopsias renales (BR) que muestras medias lunas (ML) en porcentaje de afección glomerular variable, las manifestaciones clínicas de la GMNRP se desarrollan generalmente en semanas o pocos meses, las causas son diversas y la severidad de la afección está determinada por el tipo de proceso inmunológico que la causa.<sup>8,9</sup>

La clasificación de las GMNRP se basa en el patrón de depósito de inmunoglobulinas (Ig) por inmunohistoquímica: tipo I es causada por depósito lineal de Ig a lo largo de la membrana basal glomerular que muestra anticuerpos (ac) anti-membrana basal glomerular (anti-MBG), tipo II causada por depósito de complejos inmunes y tipo III conocida como paucimune, habitualmente causada por ac anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA).<sup>10</sup>

En términos histopatológicos algunos patólogos restringen el término de glomerulonefritis por medias lunas o hiper celularidad extracapilar (GMNML) a biopsias con hiper celularidad extracapilar en >50% y otros con hiper celularidad extracapilar en 10 a 50% de glomérulos.<sup>8</sup>

En los pacientes con NL, la hiper celularidad extracapilar en >80% de glomérulos afectados tienden a presentar insuficiencia renal que no responden a tratamiento.<sup>8</sup>

La patogenia de la hiper celularidad extracapilar aún no se esclarece completamente, sin embargo, se ha observado que hay ruptura de la membrana basal glomerular (MBG) lo que permite que las proteínas plasmáticas entren en la cápsula de Bowman, posteriormente esto conduce a acumulación de fibrina dentro de la cápsula de Bowman, provoca proliferación de células epiteliales parietales, con participación importante de macrófagos, linfocitos T CD4<sup>+</sup> y linfocitos T CD8<sup>+</sup>.<sup>8,9,11-13</sup>

La prevalencia de GMNRP se reporta de 1.56% a 10% del total de biopsias renales.<sup>10</sup> En LES la GMNML se ha reportado hasta en 20% de biopsias de pacientes.<sup>12</sup>

En estudio retrospectivo sobre datos demográficos, características clínicas y de laboratorio del registro de pacientes con GMNRP de base de datos del grupo de trabajo de enfermedades glomerulares de Sociedad Turca de Nefrología. Se incluyeron pacientes con tamaño renal normal que presentaron sedimento urinario activo (SUA [eritrocitos dismórficos en 40%; cilindros eritrocitarios  $\geq 1$ , en 50 (campos de alto poder) hpf, en orina]), proteinuria y descenso de TFGe con hiper celularidad extracapilar en más del 50% de glomérulos. De 3,875 pacientes con BR, 200 tuvieron GMNRP; 88 (44%) eran mujeres; tenían hipertensión arterial sistémica 62 (31%) pacientes y diabetes 18 (9%). De ellos 147 (73.5%) tenían síndrome nefrítico, 19 (9.5%) síndrome nefrótico, 20 (10%) síndrome nefrótico / nefrítico y 14 (7%) otras anomalías urinarias asintomáticas. En cuanto a los tipos de GMNRP tipo 1 en 11 (5.5%); tipo 2 en 42 (21%) pacientes; y tipo 3 en 147 (73.5%) pacientes. De 42 pt con GMNRP tipo 2, 14 tenían nefropatía por IgA, 6 glomerulopatía C3, 3 LES, 3 post-infecciosa y 16 otras causas.<sup>8</sup>

El tratamiento de NL varía de acuerdo con la severidad de la enfermedad y riesgo de ERC, las formas proliferativas (clase III, IV, o III/IV+V) y la clase V con síndrome nefrótico, generalmente son tratadas con dosis altas de glucocorticoides e inmunosupresores, por fase inicial típicamente llamada de inducción, seguida de un período más prolongado denominado fase de mantenimiento.<sup>14,15</sup>

Las guías EULAR/ACR recomiendan para NL como terapia de inducción a remisión inicial micofenolato de mofetilo (MMF) o ciclofosfamida (CFM) intravenosa (IV) y como mantenimiento el empleo de MMF o azatioprina (AZA). En pacientes con alto riesgo de falla renal (disminución de TFGe, hiper celularidad extracapilar, necrosis fibrinoide o atrofia tubular/fibrosis intersticial), se consideran los mismos regímenes, pero con preferencia a dosis altas de CFM. Además, consideran agregar inhibidor de calcineurina (ICN) cuando hay síndrome nefrótico severo, respuesta incompleta en ausencia de hipertensión arterial descontrolada, índice de cronicidad alto y / o TFGe disminuida.<sup>14,15</sup>

La CFM oral o IV se ha usado desde 1980 con los esquemas descritos por los *National Institutes of Health* (NIH) a dosis de 0.5 a 1 g/m<sup>2</sup> mensualmente por 6 dosis y reducción del 20% si la TFG es < 20 mL/min,<sup>16</sup> Sin embargo, por la preocupación que genera la toxicidad, especialmente la falla ovárica prematura y neoplasias malignas a futuro, se evaluaron regímenes alternativos con mejores perfiles de seguridad, como el esquema derivado del *Euro Lupus Nephritis Trial* (ELNT), que consta de dosis de CFM de 500 mg cada 2 semanas por 6 dosis, con resultados equivalentes al ser comparado con el esquema descrito por los NIH, (54% de remisión para dosis bajas frente a 46% en dosis altas de CFM al año) y preservación renal a largo plazo.<sup>17</sup> El estudio Aspreva de tratamiento de pacientes con NL comparo el régimen de CFM propuesto por los NIH para inducción de NL frente a MMF 3 gramos / día como terapia de inducción demostrando eficacia similar a 6 meses y 3.5 años. La respuesta total (remisión completa [RC] más respuesta parcial [RP]) fue del 56% en el grupo de MMF (8.6% de RC) y del 53% en el grupo de CFM (8.1% de RC) a los 6 meses. Las tasas de RC aumentaron y se mantuvieron similares entre los grupos (62% para el grupo de MMF y 59% para el grupo de CFM) después de 3.5 años de tratamiento. Las tasas de eventos adversos fueron similares entre los grupos, pero la toxicidad gastrointestinal y la tasa general de abandono fue mayor en el grupo tratado con MMF. Sin embargo, el MMF no aumenta el riesgo de infertilidad o malignidad como la CFM, actualmente en la mayoría de los escenarios se prefiere como régimen de inducción MMF,<sup>18</sup> sin embargo, el régimen propuesto por los NIH aún se reserva para pacientes con formas severas o casos resistentes o refractarios de NL.<sup>19</sup>

A pesar de esfuerzos por mejorar el perfil de seguridad y eficacia para el tratamiento de inducción de NL, los desenlaces renales permanecen subóptimos y múltiples tratamiento se siguen evaluando, entre ellos, ICN, anticuerpos monoclonales que depletan linfocitos B, adicionalmente se emplean terapias multiobjetivo que combinan 2 más de los fármacos mencionados antes. De estos últimos un estudio prospectivo en población china de 302 pacientes comparó tacrolimus ([TAC] 4mg / día) más MMF (1 gramo por día) con CFM según régimen de NIH, ambos más glucocorticoides. El

grupo de terapia combinada demostró superioridad a 6 meses con tasas de RC comparado con esquema de los NIH de 46% vs 26%, respectivamente ( $p < 0.001$ ).<sup>20</sup>

El estudio de fase 3 *Nephritis Assessment With Rituximab* (LUNAR), evaluó rituximab (RTX) agregado a tratamiento estándar (MMF más glucocorticoides) pero falló en mostrar superioridad al ser comparado con tratamiento estándar.<sup>21</sup> Sin embargo, se contempla como parte del tratamiento de NL severa o refractaria.

## **Justificación**

El tratamiento de la nefritis lúpica representa un desafío. La elección de la inmunosupresión es guiada por la presentación clínica, curso y características de la biopsia renal.

La presentación de glomerulonefritis rápidamente progresiva en nefritis lúpica es agresiva, alcanza menos tasas de remisión, conduce a mayor proporción de enfermedad renal crónica y menor supervivencia a mediano y largo plazo.

En las guías de manejo para lupus eritematoso sistémico plasman un grado de evidencia bajo en relación con el manejo de glomerulonefritis lúpica rápidamente progresiva y / glomerulonefritis con hiper celularidad extracapilar. No hay estudios comparativos cara a cara para los esquemas de tratamiento en este grupo de pacientes.

Se realizó revisión sistemática para evaluar los distintos esquemas de inducción empleados en glomerulonefritis lúpica rápidamente progresiva, la tasa de remisión que se alcanza y los eventos adversos de cada esquema. Esto podría ayudar a esclarecer que opciones de tratamiento podrían resultar mejores cuando nos encontremos ante un paciente con estas características ya que este hospital es sitio de referencia para pacientes con enfermedades reumatológicas en el estado.

## **Pregunta de investigación**

¿Cuál es el tratamiento de inducción a remisión que tiene una mayor tasa de remisión en pacientes con glomerulonefritis lúpica rápidamente progresiva?

## **Hipótesis**

La terapia multiobjetivo tiene más eficacia que ciclofosfamida aislada para lograr remisión renal en glomerulonefritis lúpica con presentación rápidamente progresiva y/o con medias lunas.

## **Objetivos**

### **Objetivo general**

Evaluar esquemas de tratamiento para la inducción a remisión de pacientes que se presenta como glomerulonefritis lúpica rápidamente progresiva y/o con medias lunas.

### **Objetivos específicos**

- Proporción de pacientes con glomerulonefritis lúpica rápidamente progresiva que alcanza remisión completa o parcial solo con glucocorticoide.
- Proporción de pacientes con glomerulonefritis lúpica rápidamente progresiva que alcanza remisión completa o parcial con ácido micofenólico.
- Proporción de pacientes con glomerulonefritis lúpica rápidamente progresiva que alcanza remisión completa o parcial con ciclofosfamida.
- Proporción de pacientes con glomerulonefritis lúpica rápidamente progresiva que alcanza remisión completa o parcial con ácido micofenólico y tacrolimus.
- Desenlaces renales o sobrevida.

## **Sujetos y métodos**

Se realizó una revisión sistemática de noviembre de 2021 a febrero de 2022 usando los siguientes recursos:

Metabuscadores: PubMed y Biblioteca Virtual en Salud (BVS).

Bases de datos multidisciplinarias: EBSCO Academic Search Complete, Science Direct, Web of Science y Wiley Online Library.

Bases de datos especializadas Clinical Key y Scopus.

Los criterios usados fueron artículos con texto e información relevante al tema en idioma español e inglés, sin límites en fecha de publicación, que cumplieran con las palabras clave (“Rapidly Progressive Glomerulonephritis o Crescentic glomerulonephritis y lupus erythematosus systemic”), los límites establecidos (“Case Reports, Clinical Trial , Randomized Controlled Trial”).

Se excluyeron los artículos que no mencionaran el tema general, que no tuvieran al menos una palabra clave, documentos con información distinta a la de los límites establecidos.

Se realizaron búsquedas con diferentes combinaciones de palabras clave y sinónimos, como se describe a continuación en la tabla 1.

**Tabla 1. Palabras claves en inglés y español, sinónimos y términos MESH**

| <b>PALABRA CLAVE</b> | <b>DeCS</b>              | <b>SINÓNIMOS</b>  | <b>MESH</b>             | <b>SYNONYMS</b>  | <b>DEFINITION</b>   |
|----------------------|--------------------------|---|-------------------------|--|---|
| <b>1.-</b>           | Nefritis<br>Lúpica       | Glomerulonefritis<br>Lúpica<br><br>Glomerulonefritis<br>lúpica<br>proliferativa<br><br>Nefritis lúpica<br>cres* | Lupus<br>Nephritis      | -Lupus<br>Glomerulonephritis<br><br>-Nephritis, Lupus<br><br>-Lupus Nephritides<br><br>-Nephritides, Lupus<br><br>-Glomerulonephritis,<br>Lupus<br><br>-<br>Glomerulonephritides,<br>Lupus<br><br>-Lupus<br>Glomerulonephritides   | Glomerulonefritis<br>asociada a<br>enfermedad<br>autoinmune lupus<br>eritematoso<br>generalizada. La<br>nefritis lúpica se<br>clasifica<br>histológicamente en 6<br>clases: clase I -<br>glomérulos normales,<br>clase II - alteraciones<br>mesangiales puras,<br>clase III -<br>glomerulonefritis<br>segmentaria focal,<br>clase IV -<br>glomerulonefritis<br>difusa, clase V -<br>glomerulonefritis<br>membranosa difusa y<br>clase VI -<br>glomerulonefritis<br>esclerosante<br>avanzada ( La<br>clasificación de la<br>Organización Mundial<br>de la Salud 1982). |
| <b>2.-</b>           | Lesión<br>Renal<br>Aguda |   | -Acute<br>kidney injury | -Acute Kidney Injuries<br><br>-Kidney Injuries,<br>Acute<br><br>-Kidney Injury, Acute<br><br>-Acute Renal Injury<br><br>-Acute Renal Injuries<br><br>-Renal Injuries, Acute<br><br>-Renal Injury, Acute<br><br>-Renal Insufficiency,<br>Acute<br><br>-Acute Renal<br>Insufficiencies<br><br>-Renal Insufficiencies,<br>Acute | Reducción abrupta de<br>la función renal. La<br>lesión renal aguda<br>abarca todo el<br>espectro del<br>síndrome, incluida la<br>insuficiencia renal<br>aguda; necrosis<br>tubular aguda del<br>riñón; y otras<br>condiciones menos<br>severas.   |

|            |                       |  |                     |   |   |
|------------|-----------------------|--|---------------------|---|---|
|            |                       |  |                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Acute Renal Insufficiency</li> <li>-Kidney Insufficiency, Acute</li> <li>-Acute Kidney Insufficiencies</li> <li>-Kidney Insufficiencies, Acute</li> <li>-Acute Kidney Insufficiency</li> <li>-Kidney Failure, Acute</li> <li>-Acute Kidney Failures</li> <li>-Kidney Failures, Acute</li> <li>-Acute Renal Failure</li> <li>-Acute Renal Failures</li> <li>-Renal Failures, Acute</li> <li>-Renal Failure, Acute</li> <li>-Acute Kidney Failure</li> <li>- Rapidly Progressive Glomerulonephritis</li> <li>- Crescentic glomerulonephritis</li> </ul> |   |
| <b>3.-</b> | Terapéutica           | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Acciones</li> <li>-Terapéuticas</li> <li>-Acción Terapéutica</li> <li>-Procedimiento Curativo</li> </ul> | Therapeutics        | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Therapeutic</li> <li>-Therapy</li> <li>-Therapies</li> <li>-Treatment</li> <li>-Treatments</li> </ul>   | Procedimientos relacionados con el tratamiento reparador o la prevención de enfermedades.   |
| <b>4.-</b> | Inducción de remisión | ---  | Remission Induction | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Induction, Remission</li> <li>- Inductions, Remission</li> </ul>   | Acto o proceso terapéutico que inicia una respuesta a un nivel de remisión total o parcial. |

|     |                           |   |                    |   |  |
|-----|---------------------------|---|--------------------|---|--|
|     |                           |   |                    | - Induction of Remission<br>- Remission Inductions  |  |
|     | Resultado del Tratamiento | - Efectividad Clínica<br><br>-Efectividad del Tratamiento<br><br>-Eficacia Clínica<br><br>-Eficacia del Tratamiento<br><br>-Rehabilitación Externa<br><br>-Resultado Relevante al Paciente<br><br>-Resultado Relevante para el Paciente<br><br>-Resultado de la Rehabilitación<br><br>-Resultados Intermedios de Salud<br><br>-Resultados de Intervenciones en Salud<br><br>-Resultados de Salud<br><br>-Resultados de la Promoción de la Salud | Treatment Outcome  | -Outcome, Treatment<br><br>-Patient-Relevant Outcome<br><br>-Outcome, Patient-Relevant<br><br>-Outcomes, Patient-Relevant<br><br>-Patient Relevant Outcome<br><br>-Patient-Relevant Outcomes<br><br>-Clinical Effectiveness<br><br>-Effectiveness, Clinical<br><br>-Treatment Effectiveness-<br><br>- Effectiveness, Treatment<br><br>- Rehabilitation Outcome<br><br>- Outcome, Rehabilitation<br><br>- Treatment Efficacy<br><br>- Efficacy, Treatment<br><br>- Clinical Efficacy<br><br>- Efficacy, Clinical | Evaluación realizada para valorar los resultados o consecuencias del manejo y los procedimientos utilizados en el combate de enfermedades para determinar la eficacia, efectividad, seguridad y factibilidad de estas intervenciones en casos individuales o series. |
| 5.- | Proliferación Celular     | - Crecimiento de la célula en número<br><br>-Crecimiento del número de células  | Cell Proliferation | -Proliferation, Cell<br><br>-Cellular Proliferation<br><br>-Proliferation, Cellular<br><br>-Cell Multiplication   | Todos los procesos involucrados en el aumento del número celular, incluida la división celular.  |

|  |  |                             |  |                       |  |
|--|--|-----------------------------|--|-----------------------|--|
|  |  | -Proliferación de células   |  | -Multiplication, Cell |  |
|  |  | -Proliferación de la célula |  | -Cell Number Growth   |  |
|  |  |                             |  | -Growth, Cell Number  |  |
|  |  |                             |  | -Number Growth, Cell  |  |

Las búsquedas fueron desarrolladas con base en las siguientes estrategias de búsqueda, en español e inglés, se muestra en la tabla 2.

Rapidly Progressive Glomerulonephritis OR Crescentic glomerulonephritis AND lupus erythematosus AND Therapeutics.

Rapidly Progressive Glomerulonephritis OR Crescentic glomerulonephritis AND lupus erythematosus OR Lupus Nephritis AND Therapeutics.

((((Rapidly Progressive Glomerulonephritis[Title/Abstract] OR Crescentic glomerulonephritis[Title/Abstract]) AND (lupus erythematosus systemic[MeSH Terms])) OR (lupus erythematosus systemic[Title/Abstract])) AND (Therapeutics[MeSH Terms]) OR (Therapeutics[Title/Abstract])).

(((((Rapidly Progressive Glomerulonephritis[Title/Abstract] OR Crescentic glomerulonephritis[Title/Abstract]) AND (Lupus Nephritis[Title/Abstract])) OR (Lupus Nephritis[MeSH Terms])) OR (Crescentic lupus glomerulonephritis[Title/Abstract])) OR (Crescentic lupus nephritis[Title/Abstract])) AND (Therapeutics[MeSH Terms]) OR (Therapeutics[Title/Abstract])).

Los estudios seleccionados fueron añadidos al software Mendeley (versión 1.19.8). Mediante este, fue posible administrar las referencias e identificar los estudios duplicados en las diferentes bases de datos electrónicas.

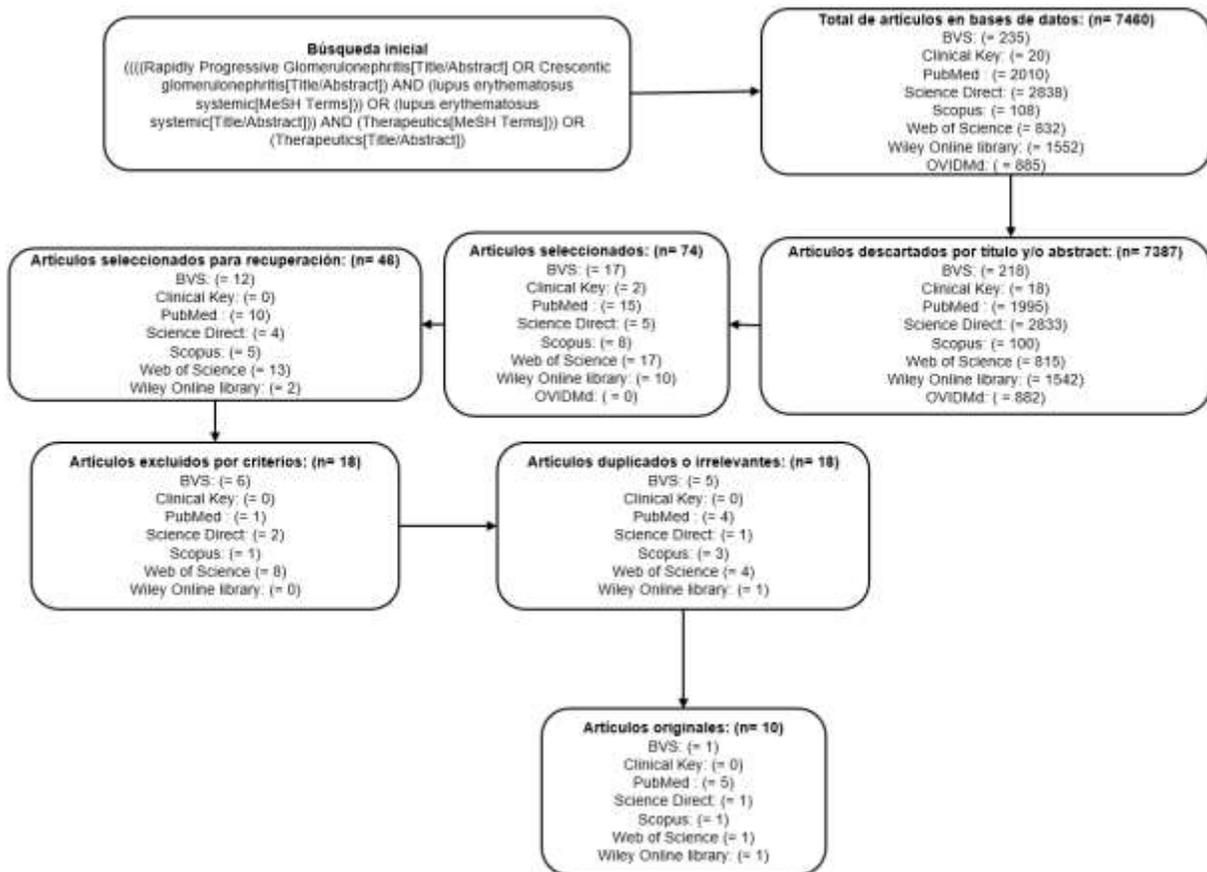
Después de realizar la búsqueda en la base de datos se procedió a recuperar los estudios de interés y posteriormente se clasificaron según su tipo. Se descartaron

estudios incompletos, los irrelevantes, duplicados en otras bases de datos electrónicas, y aquellos realizados en edades pediátricas. Al finalizar se obtuvieron 11 estudios originales, 10 de ellos retrospectivos, uno prospectivo abierto. El proceso desde la búsqueda inicial hasta llegar a los artículos incluidos se muestra en la figura 1.

**Tabla 2. Estrategias de búsqueda utilizadas**

| Bases de Datos                            | Estrategia de Búsqueda   | Resultados | Descartados | Seleccionados | Duplicados | Recuperación | Total |
|---|--|------------|-------------|---------------|------------|--------------|-------|
| <b>Metabuscadores</b>                     |  |            |             |               |            |              |       |
| <b>Pubmed</b>                             | (((Rapidly Progressive Glomerulonephritis[Title/Abstract] OR Crescentic glomerulonephritis[Title/Abstract]) AND (lupus erythematosus systemic[MeSH Terms])) OR (lupus erythematosus systemic[Title/Abstract]) AND (Therapeutics[MeSH Terms]) OR (Therapeutics[Title/Abstract]) | 2010       | 1995        | 15            | 5          | 10           | 4     |
| <b>Biblioteca Virtual en Salud</b>        | Nefritis lúpica cres* AND tratamiento  | 235        | 218         | 17            | 5          | 12           | 1     |
| <b>Bases de Datos Multidisciplinarias</b> |  |            |             |               |            |              |       |
| <b>EBSCO Academic Search Complete</b>     | (((Rapidly Progressive Glomerulonephritis[Title/Abstract] OR Crescentic glomerulonephritis[Title/Abstract]) AND (lupus erythematosus systemic[MeSH Terms])) OR (lupus erythematosus systemic[Title/Abstract]) AND (Therapeutics[MeSH Terms]) OR (Therapeutics[Title/Abstract]) | 0          | 0           | 0             | 0          | 0            | 0     |
| <b>Science Direct</b>                     | Crescentic lupus nephritis OR Crescentic lupus glomerulonephritis OR Lupus Nephritis AND Rapidly Progressive Glomerulonephritis OR Crescentic glomerulonephritis AND Therapeutics AND Remission Induction  | 2838       | 2833        | 5             | 1          | 4            | 1     |
| <b>Springer Link</b>                      | Crescentic lupus nephritis OR Crescentic lupus glomerulonephritis OR Lupus Nephritis AND Rapidly Progressive Glomerulonephritis OR Crescentic glomerulonephritis AND Therapeutics AND Remission Induction' within Article  | 66         | 0           | 0             | 0          | 0            | 0     |
| <b>Wiley Online Library</b>               | Lupus Nephritis OR Crescentic lupus glomerulonephritis OR Crescentic lupus nephritis AND Therapeutics OR Remission Induction OR management   | 1552       | 1542        | 10            | 0          | 2            | 0     |
| <b>Bases de Datos Especializadas</b>      |  |            |             |               |            |              |       |
| <b>Clinical Key</b>                       | Lupus Nephritis OR Crescentic lupus glomerulonephritis OR Crescentic lupus nephritis AND Therapeutics OR Remission Induction OR management   | 20         | 12          | 2             | 0          | 0            | 0     |
| <b>OVIDMd</b>                             | lupus nephritis OR Crescentic lupus glomerulonephritis OR Lupus Nephritis AND Rapidly Progressive Glomerulonephritis OR Crescentic glomerulonephritis AND Therapeutics AND Remission Induction   | 885        | 882         | 0             | 0          | 0            | 0     |

**Figura 1. Flujograma de artículos**



### Evaluación de calidad

Se categorizó la calidad de la evidencia científica y la fuerza de las recomendaciones en cada estudio por medio del sistema *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

Este sistema jerarquiza las investigaciones partiendo del tipo de estudio, posteriormente basado en criterios descritos a continuación la calidad de la evidencia puede aumentar o disminuir.

Los criterios que disminuyen el nivel de calidad:

Limitaciones en el diseño.

Inconsistencia de resultados.

Incertidumbre de evidencia directa.

Imprecisión de resultados.

Sesgo de publicación o notificación.

Los criterios que aumenta el nivel de calidad son:

Fuerte asociación de resultados.

Muy fuerte asociación de resultados.

Existencia de gradiente dosis-respuesta.

Evidencia de que todos los posibles factores de confusión o sesgos podrían haber reducido el efecto observado.

Según los criterios anteriores, la calidad de la evidencia científica de cada artículo se clasifica como: Alta Calidad, Moderada Calidad, Baja Calidad y Muy Baja Calidad.

Adicionalmente empleamos la guía metodológica para el análisis de literatura médica (OPMER), del Departamento de Epidemiología Clínica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí del año 2015. Esta tiene como finalidad evaluar la calidad metodológica empleada en la elaboración de un artículo médico, basándose en la separación del contenido del artículo y la parte metodológica. Evaluando 5 determinantes que se mencionan a continuación:

1. Objetivo ampliamente descrito.
2. Población (adecuado proceso de selección de los sujetos, sin sesgos).
3. Metodología (determina variables y su descripción).
4. Estadística (análisis adecuado).
5. Resultados (determinar si fueron extraídos de un diseño estadístico confiable y adecuado).

En esta guía a cada criterio evaluado se le asigna un valor determinado, posteriormente se realiza la suma final y los valores que se obtienen van de 0 a 20. Cuando se obtienen más de 15 puntos, con al menos 3 determinantes principales presentes, se determina que el artículo clasifica como metodológicamente bien

estructurado. Si el artículo obtiene entre 11 y 14 puntos la calidad metodológica está en duda, si el artículo tiene menos de 10 puntos se considera que carece de solidez metodológica.

### **Ética**

Por tratarse de una revisión sistemática, no tiene implicaciones éticas. El protocolo fue dictaminado por el Comité de Investigación del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" con registro #14-22.

### **Resultados**

Se incluyeron 10 artículos, la tabla 2 muestra resumen de los artículos según las siguientes características: año de publicación, tipo de estudio, descripción del objetivo, metodología usada, seguido de los resultados encontrados y finalmente la valoración de calidad estadística con OPMER y GRADE, 9 de los artículos fueron retrospectivos y uno prospectivo abierto, 9 de ellos se catalogaron como de baja calidad y uno muy baja calidad. En la escala de OPMER 5 se consideraron bien estructurados metodológicamente, 4 con estructura metodológicamente en duda y uno carece de calidad metodológica.

**Tabla 3. Artículos incluidos con evaluación OPMER y GRADE**

| No | Autores   | Año  | Tipo de estudio | Resultados   | Descripción de estudio  | GRADE | OPMER |
|----|---|------|-----------------|--|---|-------|-------|
| 1  | Bakir, AA,<br>Lewy, PS,<br>Dunea, G.                              | 1994 | Retrospectivo   | Los 9 pt de gpo CRES recibieron dosis altas de PDN; 5 recibieron CYC oral y 4 CYC IV. Los 3 pt del gpo MES permanecieron sin cambios. ERECT se desarrolló en 11 pt; 2/9 en gpo DIF; 9 de 9 en gpo CRES y en 2 de 22 pt en gpo MEM.<br>Tasas de supervivencia a 5 y 10 años sin ERECT fueron, respectivamente, 78 % y 78 % para FOC; 52 % y 0 % para DIF y CRES ( $p < 0.05$ ), y 94 % y 85 % para MEM ( $p = 0.002$ , DIF / CRES).   | Gpo MES (n=3); gpo FOC (n=11); gpo DIF (n=9); gpo CRES (n=9) combinó pt con ML celulares en >40% de glomérulos; gpo MEM (n=22). Gpo DIF y CRES recibieron dosis altas de PDN y citotóxicos.   | Baja  | 13    |
| 2  | Sumethkul, V.,<br>Chalermisanyakorn, P.,<br>Changsrirkulchai, S.. | 2000 | Retrospectivo   | Media de ML fue 50.0% (27.2 a 100%).<br>12 pt (37.5 %) tuvieron uremia, 7 (21.8 %) murieron de infección durante terapia, 12 pt tuvieron resultado clínico favorable (CrS < 200 micromol/l). Pt del gpo 3 tenían más probabilidades de tener resultado clínico favorable que gpo 2 ( $p=0.01$ ). Supervivencia a 3 años del grupo 2 fue del 27.6%; gpo 3 del 83.3%.  | Objetivo fue seguimiento hasta ERECT (diálisis o trasplante) o muerte. 32 pt con LES con GMRP con BR con ML. Mediana de CrS al inicio de 2.5 mg/dL. Todos los pt recibieron pulsos de MDP (n=27) o CFM IV a 0.5-1 g/m <sup>2</sup> (n=5) cada 1 a 3 meses. Mantenimiento con PDN sola (gpo 1); PDN + CFM IV de pulso intermitente (6 cursos para pt con CFM; seguido por pulso trimestral 1 año después de remisión.) (gpo 2); prednisolona + fármacos citotóxicos orales diarios (gpo 3).  | Baja  | 16    |
| 3  | Tang, Z.,<br>Yang, G.,<br>Yu, C.                                  | 2008 | Retrospectivo   | A 6 meses RP + RC en CFM fue 34.8 % y de 30.8 % (RC para MMF y CFM de 21.7 % y 23.1 % respectivamente). A 12 meses, la tasa de remisión total en el gpo MMF y CFM fue del 73.1% y de 69.6%; la tasa de RC con MMF (53.8%) vs gpo CFM (26.1%) ( $p = 0.047$ ). La proporción de recaídas en el gpo MMF de 10.5 % vs 43.8% en el grupo de CFM. 2 pt en cada grupo entraron en ERECT.   | El objetivo fue comparar tasa de recaídas y resultados entre MMF y CFM IV en pulsos para inducción a remisión en pt con NL por ML.<br>27 pt con LES tratados con MMF y 25 pt con LES tratados con CFM. Todos con 250% de ML.  | Baja  | 14    |
| 4  | Yu, F.,<br>Tan, Y.,<br>Liu, G..                                   | 2009 | Retrospectivo   | En gpo de GMN lúpica con ML. El porcentaje promedio de ML fue 66.23±16.76% (51.2-95.7%), de los 33 pt 24 tuvieron RC + RP, (72.7%) 8 pt respondieron.<br>En gpo GMN lúpica sin ML tuvieron RC + RP 112 pt (94.1 %) 82 pt lograron RC (68.9 %, < 0.001), 30 pt RP (25.2 %, 0.01) y 7 (5.9 %, < 0.001) no respondieron.<br>La probabilidad de sobrevida renal si alcanzaban remisión vs no remisión (HR 0.29; 95% CI: 0.108-0.827).<br>La incidencia acumulada de RC al comparar pt sin ML vs con ML (HR 3.785 (95% CI: 1.822-7.861; $p=0.001$ ), la comparación de desenlace renal entre pt sin ML vs pt con ML con remisión (HR 0.204 (IC 95 %: 0.078-0.537; $p=0.001$ ) y sin remisión (HR 0.553 (95% CI: 0.145-0.656; $p=0.007$ ). | Objetivo fue evaluar características clínicas, patológicas, resultado de tratamiento y perfil de autoanticuerpos relacionado de GMN lúpica con ML de 33 pt y compararlos con 119 pt con GMN lúpica sin ML.<br>28 mujeres y 5 hombres con GMRP clínicamente y BR con ≥ 50% de ML. Los 33 pt con GMN con ML recibieron pulsos de MDP IV (500-1000 mg durante 3 días). Todos recibieron inducción a remisión con PDN oral (0.88-1 mg/kg/d) por 4 a 6 semanas y se redujo gradualmente (33/33) y CFM IV mensual (600-800 mg/mes) (30/33), al menos 6 meses consecutivos, 9 pt recibieron MMF. | Baja  | 17    |
| 5  | Tang, Z.,<br>Wang, Z.,<br>Zhang, HT.                              | 2009 | Retrospectivo   | 84 mujeres y 10 hombres. Todos > 6 meses de seguimiento; 79 pt (84.0%) > 12 meses de seguimiento. A 3 meses 12 (12.8%) pt tuvieron RC, 28 (29.6%) pt tuvieron RP. En el último seguimiento (56.1 ±18.8 meses), hubo RC + RP en 54 pt (68.3%); 20 pt (25.3%) tuvieron RC, 34 (43.0%) tuvieron RP, en otros 25 casos, 12 pt tenían función renal normal, 9 pt mostraron CrS alta sin diálisis, 4 desarrollaron ERECT.  | Investigar características clínicas y desenlace renal (remisión) en pt con LES y GMN por ML en 94 pt: biopsia con ML en >50 % de glomérulos. 3 gpo de acuerdo con terapia de inducción: 1) MDP más CFM IV (47 casos); 2) MDP más MMF (30 casos, después de 1997), y 3) 13 casos dosis baja de PDN y HD o diálisis peritoneal, glomeruloesclerosis grave y lesiones intersticiales tubulares crónicas.   | Baja  | 13    |

| No | Autores                                      | Año  | Tipo de estudio        | Descripción de estudio   | Resultados  | GRADE    | OPMER |
|----|--|------|------------------------|--|---|----------|-------|
| 6  | Davies, R.J.<br>Sangle, S.R.<br>Jordan, N.P. | 2012 | Prospectivo<br>abierto | Objetivo, resultado clínico de terapia de depleción de células B en 18 pt con NL refractaria. 18 pt recibieron RTX de forma abierta. Todos con enfermedad renal refractaria a terapia inmunosupresora convencional. RTX se administró en infusiones de 2x1 g con 500 mg IV de CFM y 500 mg IV de MDP, con 2 semanas de diferencia. Datos de seguimiento a 6 meses y 1 año después del tratamiento.   | A 6 meses, 11/18 (61%) pt alcanzaron RC renal y 2/18 (11%) RP. 5 pt no mostraron ni RP ni RC y progresaron a ERC y diálisis. 4 de ellos tenían nefritis proliferativa grave con ML. 1 pt murió 6 años después de terapia con RTX debido a sepsis.<br>18 pt tenían BR que mostraban ML activas en 23 a 100% de glomérulos y 1 pt con ML en 3%, 4 de ellos progresaron rápidamente a ERCT y diálisis.   | Baja     | 14    |
| 7  | Chen, S.<br>Tang, Z.<br>Zhang, H.            | 2015 | Retrospectivo          | Objetivo fue factores pronósticos para NL por ML y respuesta al tratamiento. Se incluyeron 124 casos de NL con BR con $\geq 50\%$ de ML, (todos recibieron pulsos con MDP IV 0.5 g por 3 días; MMF en 64 pt, CFM IV 0.5 a 0.7 g/m <sup>2</sup> en 46 pt y TAC 0.1 a 0.15 mg/kg/día en 26 pt). 100 pt con NL sin ML se inscribieron como gpo de control, se siguieron al menos 1 año.   | Pt con NL con ML tuvieron tasa más baja de remisión clínica (RC + PR) (58.8 % vs 95.5 %, p<0.001), duración más prolongada de tratamiento (13.2 $\pm$ 7.9 vs 8.9 $\pm$ 7.6 meses, p = 0.023), tasa más alta de fracaso del tratamiento (41.4% vs 4.5%, p<0.001). Del 58.8% de pt con NL con ML que alcanzaron remisión clínica se produjeron recadas en el 28%. NL con ML tuvieron tasas más altas de ERCT (21.0 % vs 2.2%, p < 0.001). 23 pt recibieron tratamiento de inducción con MMF + TAC, 35 recibieron solo MMF y 52 recibieron CFM, hubo mayor tasa de supervivencia renal (p < 0.01) y mayor tasa de RC (p < 0.01) en el gpo MMF + TAC que en gpo MMF y CFM. No hubo diferencias entre gpo MMF y CFM. | Baja     | 15    |
| 8  | Chen, S.<br>Chen, H.<br>Liu, Z.              | 2015 | Retrospectivo          | Objetivos del estudio fue investigar características patológicas y pronóstico renal de pt con NL grave (proliferación y/o necrosis en $\geq 50\%$ de glomérulos con o sin glomerulonefritis membranosa concomitante). Se incluyeron 101 casos de NL grave comprobada por BR que presentaron GMINRP (> 10% de ML), se incluyeron otra 200 pt con NL grave sin GMINRP como gpo de control. Se compararon datos clínico-patológicos y resultado a largo plazo. Seguidos durante un período medio de 4 años.<br>El tratamiento que recibieron en el gpo de GMINRP y gpo de NL sin GMINRP fueron pulsos con MDP el 100 % y 80 %, CFM 49.9 % y 34.3 %, MMF 39.5 % y 30.7 %, TAC 4.7% y 4.7 %, respectivamente. | 37 pt (36.6%) tenían ML entre 10 y 50%; 42 (41.6%) entre 50 y 80%, 16 (15.6%) entre 80 y 99% y 6 pt (5.9%) ML de 100%.<br>Para pt con GMINRP y gpo control la tasa de RC fue de 33.9 vs 68.2 %; RP de 19.4 vs 23.8 %, FT de 46.8 vs 7.9 %, tasas de recadas de 42.4 vs 41.2 %, respectivamente. Las tasas de supervivencia renal acumulada a 3 años (65.1 % vs 96.9%, p < 0.001), 5 años (53.9 vs 94.9 %, p < 0.001) y a 10 años (42.9 % vs 91.7%, p < 0.001) de pt con GMINRP vs pt sin GMINRP. Para pt con GMINRP vs gpo control al final de seguimiento hubo muertes en 10.8 vs 3.6 %; ERCT 28.9 vs 3.2 %; función renal normal 24.1 vs 82.3 %, respectivamente.   | Baja     | 15    |
| 9  | Cai, F.<br>Han, F.<br>Wang, H.               | 2018 | Retrospectivo          | Determinar asociación entre ML y desenlaces renales e implicaciones en opciones terapéuticas. 231 pt con NLP por biopsia se dividieron en 4 gpo: 59 gpo sin ML (NC); 59 pt en gpo con ML segmentarias (SC); pt con ML circunferenciales se clasificaron en 2 gpo de acuerdo con proporción de ML (C1, 64 pt con $\leq 25\%$ y en C2 49 pt con >25%).   | Los tratamientos de inducción a remisión empleados para NC, SC, C1 y C2 fueron pulso de MDP en 13 %, 20.4 %, 15.7 % y 35 %, PDN en 23.7 %, 10.2 %, 17.2 % y 10.2 %; PDN + CFM IV en 13.6 %, 27.1 %, 28.7 % y 46.9 %; PDN + MMF en 40.7 %, 32.2 %, 31.3 % y 20.4 %; PDN + ICN en 5.1 %, 10.2 %, 6.2 % y 12.2 %, respectivamente. No se compararon los diferentes regímenes de tratamiento.<br>Las tasas de remisión en gpo NC, SC, C1 y C2 fueron 92.1 %, 85.4 %, 95.0 % y 76.1 %; la RC de 72.5 %, 54.5 %, 56.7 % y 34.8 %; la RP de 19.6 %, 30.9 %, 38.3 %, y 41.3 %; la FT de 7.8 %, 14.5 %, 5.0 %, 23.9 %, respectivamente.  | Baja     | 17    |
| 10 | Imai, Y.<br>Ikeuchi, H.<br>Suwa, J.          | 2020 | Retrospectivo          | El objetivo fue examinar eficacia de terapia multiojetivo como inducción a remisión de NL que se presentó como GNRP clinicamente y demostrada por BR. Tratados con pulsos de MDP seguidos de 0.8-1.0 mg/kg de PDN, 2-3 mg/día de TAC y 1000 mg/día de MMF). En total 5 pt con NL (3 mujeres).  | El porcentaje de ML glomerulares fue de 23.1 $\pm$ 25.4%. La TFGe y la proteinuria al inicio del tratamiento fueron de 46.8 $\pm$ 11.5 mL/min/1.73m <sup>2</sup> y 7.7 $\pm$ 3.4 g/gCr, respectivamente. A 6 meses, la TFGe y la proteinuria mejoraron a 72.9 $\pm$ 11.3 mL/min/1.73m <sup>2</sup> y 0.19 $\pm$ 0.13 g/gCr, respectivamente. A 12 meses, la TFGe y la proteinuria mejoraron más hasta 76.8 $\pm$ 7.8 mL/min/1.73m <sup>2</sup> y 0.10 $\pm$ 0.07 g/gCr, respectivamente, y la dosis de PDN se redujo a 6.6 $\pm$ 1.5 mg/día.  | Muy baja | 9     |

## Discusión

Mediante esta revisión sistemática tratamos de reconocer la eficacia de tratamientos empleados para inducción a remisión de glomerulonefritis lúpica rápidamente progresiva y/o con hiper celularidad extracapilar. Adjuntamos artículos originales que incluyeran pacientes catalogados como glomerulonefritis rápidamente progresiva y/o que contarán con biopsia renal que reportarán medias lunas (ML) y/o hiper celularidad extracapilar y que describieran el tratamiento de inducción a remisión y eficacia de estos. Los artículos que se incluyeron son estudios retrospectivos, a excepción de uno que es prospectivo abierto, hay importante heterogeneidad para definir la GMNRP o la glomerulonefritis lúpica por ML o hiper celularidad extracapilar, emplean tratamientos diversos, dentro de ellos la PDN sola, CFM, MMF, TAC, RTX, solos o en combinaciones, estos datos se muestran en la tabla 3 y 4.

Las definiciones empleadas para GMNRP, fueron diversas en cada uno de los artículos incluidos en esta revisión. Sumethkul V, et al., definieron GMNRP cuando había duplicación de CrS dentro de uno a tres meses o presencia de lesión renal aguda (LRA) inexplicable (CrS >250  $\mu\text{mol/l}$  [2.83 mg/dL]) con tamaño de riñón normal por ecografía renal y que contaban con biopsia renal que presentará hiper celularidad extracapilar, sin embargo, los autores, no especificaron el porcentaje de hiper celularidad extracapilar que consideraron significativo; en los resultados se describen que la media de hiper celularidad extracapilar o medias lunas en el total de pacientes fue 50% (27.2-100%).<sup>22</sup>

Para Yu F, et al., los pacientes clasificados clínicamente como GMNRP debían contar con  $\geq 50\%$  de hiper celularidad extracapilar en el resultado de la biopsia renal, sin embargo, no definieron los criterios clínicos para considerar GMNRP.<sup>23</sup> En artículo por Chen S, et al., consideraron GMNRP cuando los pacientes presentaron oliguria, sedimento urinario activo (cilindros de glóbulos rojos o hematuria macroscópica, duplicación de CrS dentro de uno a tres meses o insuficiencia renal aguda inexplicable (CrS >250  $\mu\text{mol/L}$  [2.83 mg/dL]) con riñón de tamaño normal por ecografía renal y en quienes la biopsia renal reportara >10% de proliferación extracapilar.<sup>24</sup> En el trabajo

de Imai, et al, evaluaron pacientes con GMNRP clínicamente que fue comprobada por biopsia renal, pero no se proporcionó definición para ambos conceptos.<sup>25</sup> Esta diversidad para definir la GMNRP y la heterogeneidad entre los pacientes incluidos en cada estudio hacen compleja la interpretación de los resultados de cada uno e incluso la comparación ente los mismos estudios. Además, algunos estudios no incluyeron definiciones precisas acerca de la definición empleada. Sería deseable una definición más homogénea y con mayor aceptación.

En cuanto a las definiciones destinadas en cada uno de los artículos incluidos para glomerulonefritis lúpica por ML o hiper celularidad extracapilar, también existe heterogeneidad en cuanto al porcentaje de glomérulos con hiper celularidad extracapilar que deben estar presentes para considerarse significativo. Bakir AA, et al., la definió cuando la biopsia renal contaba con ML celulares en >40% de glomérulos.<sup>26</sup> Tang, Z., et al., definieron glomerulonefritis lúpica con hiper celularidad extracapilar cuando la biopsia renal reportaba  $\geq 50\%$  de hiper celularidad extracapilar.<sup>27</sup> Davies, R.J., et al, consideraron glomerulonefritis lúpica proliferativa grave por ML en pacientes que presentaron hiper celularidad extracapilar en 46 al 100 % de glomérulos.<sup>28</sup> Chen, S, et al, cuando la biopsia renal tenía  $\geq 50\%$  de hiper celularidad extracapilar.<sup>29</sup> Cai, F, et al., por otra parte evaluaron pacientes con glomerulonefritis lúpica con hiper celularidad extracapilar de acuerdo con el tipo de ML según fueran segmentarias o circunferenciales.<sup>30</sup>

En cuanto a tratamiento de inducción a remisión empleados y eficacia, la mayoría de los estudios describen los fármacos solos o en combinaciones que fueron empleados, la proporción de pacientes que recibieron determinados esquemas de tratamiento y el porcentaje de pacientes que alcanzaron remisión clínica (RC más RP), RP y RC que se alcanzaron. Existe también heterogeneidad en cuanto a definiciones de RC y RP.

Bakir AA, et al., describieron el curso clínico de 54 pacientes durante período de 14 años que fueron divididos en 5 grupos de acuerdo a características histopatológicas según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 1982, 1) grupo

MES (n=3), incluyó pacientes con nefritis mesangial (clase II de la OMS); 2) grupo FOC (n=11), incluyó pacientes con glomerulonefritis proliferativa segmentaria focal leve y moderada (clase III de la OMS); 3) grupo DIF (n=9), con inclusión de pacientes con lesiones proliferativas segmentarias graves, proliferativas difusas, membranoproliferativas y membranosas y proliferativas superpuestas graves (clases III, IV y Vd de la OMS); 4) grupo CRES (n=9) combinó pacientes con BR con hiper celularidad extracapilar celular en >40% de glomérulos con clases III (grave) de la OMS, IV y Vc y Vd; 5) grupo MEM (n=22), nefritis membranosa que se presentaba sola o con lesiones proliferativas segmentarias leves o mesangiales superpuestas (clase Va y Vb de la OMS). Grupos DIF y CRES recibieron dosis altas de prednisona (PDN) y citotóxicos. Grupos FOC y MEM recibieron dosis más bajas de PDN, la mitad de los pacientes recibieron posteriormente tratamiento intensivo (por manifestaciones sistémicas graves). De los 9 pacientes del grupo CRES; 5 recibieron CYC oral y 4 CYC IV, en el seguimiento se desarrolló ERCT en 11 pacientes; 2 de 9 en grupo DIF; 9 de 9 en el grupo CRES y en 2 de 22 pacientes en el grupo MEM. Las tasas de supervivencia a 5 y 10 años sin ERCT fueron 78% y 78% para el grupo FOC, 52% y 0% para el grupo DIF más CRES ( $p = <0.05$ ), respectivamente.<sup>26</sup> A pesar de tener número limitado de pacientes, destaco que en el grupo CRES aún con fármacos citotóxicos más glucocorticoide la ERCT se desarrolló en los 9 pacientes del grupo al final de seguimiento, esto sugirió tratamientos más intensos en pacientes con glomerulonefritis lúpica con hiper celularidad extracapilar y que debería estandarizarse mejor las dosis de inmunosupresores.

Sumethkul V, et al, evaluaron 32 pacientes con características clínicas e histológicas de GMNRP (media de hiper celularidad extracapilar fue 50.0% (27.2 a 100%). Todos los pacientes recibieron pulsos de MDP (n= 27) o CFM IV a dosis de 0.5 a 1 g/m<sup>2</sup> (n=5) cada 1 a 3 meses. Posteriormente se dividieron en 3 grupos: 1) monoterapia con PDN; 2) PDN más CFM IV en pulsos intermitentes (6 cursos para pacientes que recibieron CFM, seguido por pulsos trimestrales 1 año después de remisión); 3) PDN más fármacos citotóxicos orales diarios (predomino el uso de CFM oral). Doce pacientes (37.5%) tuvieron uremia, 7 (21.8%) pacientes murieron de infección durante terapia,

12 pacientes tuvieron resultado clínico favorable (CrS <200 micromol/l). Los pacientes del grupo 3 tuvieron más probabilidades de tener resultado clínico favorable que el grupo 2 (p=0.01). La supervivencia a 3 años del grupo 2 fue del 27.6% y para el grupo 3 del 83.3%.<sup>22</sup>

Tang, Z, et al., compararon la tasa de recaídas y resultados renales entre 27 pacientes tratados con MMF y 25 pacientes tratados con CFM IV en pulsos para inducción a remisión de glomerulonefritis lúpica con hiper celularidad extracapilar (todos con  $\geq 50\%$  de hiper celularidad extracapilar). En los pacientes tratados con CFM la RP fue de 34.8% y la RC de de 30.8% a 6 meses (RC para MMF y CFM de 21.7% y 23.1% respectivamente). A 12 meses, la tasa de remisión clínica en el grupo de pacientes con MMF y CFM fue del 73.1% y 69.6%, respectivamente. La tasa de RC de pacientes con MMF fue de 53.8% y del grupo de CFM de 26.1% (p=0.047). La proporción de recaídas en el grupo con MMF fue de 10.5% y de 43.8% en el grupo tratado con CFM. Dos pacientes en cada grupo entraron en ERCT.<sup>27</sup> En este estudio tanto CFM IV como MMF alcanzaron remisión clínica similar a 6 y 12 meses, con posibles ventajas en la proporción de pacientes que alcanzan RC y menos tasas de recaídas en el grupo de MMF.

Yu F, et al, evaluaron características clínicas, patológicas, eficacia del tratamiento y perfil de autoanticuerpos en glomerulonefritis lúpica con hiper celularidad extracapilar de 33 pacientes y las compararon con 119 pacientes con glomerulonefritis lúpica sin hiper celularidad extracapilar. Se incluyeron 28 mujeres y 5 hombres con GMNRP clínica más biopsia renal con  $\geq 50\%$  de hiper celularidad extracapilar (promedio de ML fue  $66.23 \pm 16.76 \%$ ). Los 33 pacientes con glomerulonefritis lúpica con hiper celularidad extracapilar recibieron pulsos de MDP IV (500-1000 mg durante 3 días), posteriormente todos recibieron PDN oral (0.88-1 mg / kg / día por 4 a 6 semanas con reducción gradual). Además, 30 de 33 pacientes recibieron CFM IV mensual (600 a 800 mg cada mes) por al menos 6 meses consecutivos y 3 de los 33 pacientes recibieron MMF. En el grupo de glomerulonefritis lúpica con hiper celularidad extracapilar, 24 pacientes tuvieron remisión clínica (72.7%); 8 pacientes lograron RC

(24.2%) y 16 pacientes RP (48.4%), 9 (27.2%) pacientes no respondieron. En el grupo de glomerulonefritis lúpica sin hiper celularidad extracapilar, 112 (94.1%) pacientes tuvieron remisión clínica; 82 pacientes lograron RC (68.9%,  $p < 0.001$ ), 30 pacientes RP (25.2%,  $p = 0.01$ ) y 7 (5.9%,  $p < 0.001$ ) no respondieron. La incidencia acumulada de RC al comparar pacientes sin hiper celularidad extracapilar con pacientes con hiper celularidad extracapilar fue un HR 3.785 (95% CI: 1.822–7.861;  $p = 0.001$ ), la comparación de desenlace renal entre pacientes sin hiper celularidad extracapilar con aquellos que tenían hiper celularidad extracapilar con remisión fue un HR 0.204 (IC 95%: 0.078–0.537;  $p = 0.001$ ) y sin remisión un HR 0.553 (95% CI: 0.145–0.656;  $p = 0.007$ ).<sup>23</sup> A pesar de que en este estudio no se compararon esquemas de tratamiento porque la mayoría de casos fueron tratados con CFM, permite observar que a aun cuando se prefiere CFM, los desenlaces renales son menos favorables en glomerulonefritis lúpica con hiper celularidad extracapilar, esto sugiere que deberíamos evaluar esquemas alternativos en este grupo de pacientes.

Davies, RJ, et al, evaluaron el resultado clínico de terapia de depleción de células B en 18 pacientes con NL refractaria, de los cuales 8 pacientes tuvieron hiper celularidad extracapilar en un rango variable (23 a 100% de glomérulos) y un paciente hiper celularidad extracapilar en 3% de glomérulos. Los pacientes recibieron rituximab (RTX) de forma abierta. Todos habían sido clasificados con enfermedad renal refractaria a inmunosupresora convencional. RTX se administró en dos infusiones de 1 g cada una con 2 semanas de diferencia con 500 mg de CFM IV y 500 mg IV de MDP. A 6 meses, 11 de 18 (61%) pacientes alcanzaron RC renal y dos de 18 (11%) pacientes alcanzaron RP. Cinco pacientes no mostraron RP ni RC y progresaron a ERC y diálisis, 4 de ellos tenían glomerulonefritis lúpica grave con hiper celularidad extracapilar.<sup>28</sup> El uso de RTX en pacientes que presentan glomerulonefritis lúpica refractaria parece ser una opción terapéutica, sin embargo, el subgrupo de pacientes con glomerulonefritis lúpica con hiper celularidad extracapilar, (a pesar de ser un número limitado en este estudio) mostró poca respuesta a este fármaco, sin embargo, dado el limitado número de pacientes, este estudio no nos permite ser concluyentes.

Chen, S, et al., incluyó 124 pacientes con NL con  $\geq 50\%$  de hiper celularidad extracapilar, con el objetivo de evaluar el pronóstico y eficacia de tratamiento. pronósticos para glomerulonefritis lúpica con hiper celularidad extracapilar y respuesta al tratamiento. Los esquemas usados fueron pulsos con MDP IV 0.5 g por 3 días a todos los pacientes. Se administro MMF a 64 pacientes, CFM IV 0.5 a 0.7 g/m<sup>2</sup> a 46 pacientes y TAC a dosis de 0.1 a 0.15 mg / kg / día a 26 pacientes. Como controles, se incluyeron 100 pacientes con glomerulonefritis lúpica sin hiper celularidad extracapilar, el seguimiento fue de al menos 1 año. Los pacientes con glomerulonefritis lúpica con hiper celularidad extracapilar tuvieron tasa más baja de remisión clínica (58.8 % vs 95.5 %,  $p < 0.001$ ), duración más prolongada del tratamiento ( $13.2 \pm 7.9$  vs  $8.9 \pm 7.6$  meses,  $p = 0.023$ ), tasa más alta de fracaso del tratamiento (41.4% vs 4.5 %,  $p < 0.001$ ). Del 58.8% de pacientes con glomerulonefritis lúpica con hiper celularidad extracapilar que alcanzaron remisión clínica se produjeron recaídas en el 28%. Pacientes con glomerulonefritis lúpica con hiper celularidad extracapilar tuvieron tasas más altas de ERCT (21.0% vs 2.2%,  $p < 0.001$ ). Veintitrés pacientes recibieron tratamiento de inducción con MMF más TAC, 35 recibieron solo MMF y 52 recibieron CFM IV, hubo mayor tasa de supervivencia renal ( $p < 0.01$ ) y mayor tasa de RC ( $p < 0.01$ ) en el grupo de MMF más TAC que en el grupo de MMF o CFM. No hubo diferencias entre los grupos de MMF y CFM.<sup>29</sup> El tratamiento combinado de MMF más TAC asociado a glucocorticoide, podría ser opción en GMN con hiper celularidad extracapilar que podría ofrecer ventajas sobre CFM y MMF sola y con perfil de seguridad aceptable.

Chen S, et al. investigaron características patológicas y pronóstico renal de pacientes con glomerulonefritis lúpica grave (proliferación y/o necrosis en  $\geq 50\%$  de glomérulos con o sin glomerulonefritis membranosa concomitante). Incluyeron 101 casos de glomerulonefritis lúpica grave que presentaron clínicamente GMNRP y además contaban con BR con  $> 10\%$  de hiper celularidad extracapilar. Se incluyeron otros 200 pacientes con glomerulonefritis lúpica grave sin GMNRP y sin hiper celularidad extracapilar como grupo control. Fueron seguidos durante un período de 4 años en promedio. El tratamiento con pulsos de metilprednisolona en el grupo de glomerulonefritis lúpica con hiper celularidad extracapilar vs el grupo sin

hipercelularidad extracapilar fue del 100% vs 80%, CFM 49.9 % vs 34.3 %, MMF 39.5 % vs 30.7 %, TAC 4.7% vs 4.7 %, respectivamente. Se establecieron 4 grupos de acuerdo a la extensión de hipercelularidad extracapilar; 1) 37 pacientes (36.6%) tenían hipercelularidad extracapilar entre 10 y 50%; 2) 42 (41.6%) pacientes entre 50 y 80%; 3) 16 (15.8%) pacientes entre 80 y 99% y 4) 6 (5.9%) pacientes tenían hipercelularidad extracapilar en 100%. Para pacientes con glomerulonefritis lúpica con hipercelularidad extracapilar y el grupo control la tasa de RC fue de 33.9% y 68.2%; RP de 19.4% y 23.8%; falla al tratamiento de 46.8% vs 7.9%; tasas de recaídas de 42.4% y 41.2%, respectivamente. Las tasas de supervivencia renal acumulada a 3 años (65.1% vs 96.9%,  $p < 0.001$ ), 5 años (53.9% vs 94.9%,  $p < 0.001$ ) y a 10 años (42.9 % frente 91.7%,  $p < 0.001$ ) de pacientes con glomerulonefritis lúpica con hipercelularidad extracapilar frente al grupo control. El porcentaje de muertes en el grupo de glomerulonefritis lúpica con hipercelularidad extracapilar comparado con el grupo control al final de seguimiento fue de 10.8 % vs 3.6 % y de ERCT 28.9 frente a 3.2 %; función tenían función renal normal 24.1 % vs 82.3 %, respectivamente.<sup>24</sup>

Cai, F, et al., determinaron la asociación entre hipercelularidad extracapilar y desenlaces renales e implicaciones en opciones terapéuticas de 231 pacientes con glomerulonefritis lúpica, fueron divididos en 4 grupos: 1) grupo NC con 59 pacientes (sin hipercelularidad extracapilar); 2) grupo SC con 59 pacientes (con hipercelularidad extracapilar [ML segmentarias]); 3) grupo C1 con 64 pacientes con hipercelularidad extracapilar [ML circunferenciales] en  $\leq 25\%$ ; grupo C2 con 49 pacientes con  $>25\%$  de hipercelularidad extracapilar [ML circunferenciales]. Los tratamientos de inducción a remisión renal empleados para NC, SC, C1 y C2 fueron pulso de MDP en 13%, 20.4%, 15.7% y 35%; PDN en 23.7%, 10.2%, 17.2% y 10.2%; PDN + CFM IV en 13.6%, 27.1%, 29.7% y 46.9%; PDN más MMF en 40.7%, 32.2%, 31.3% y 20.4%; PDN más inhibidor de calcineurina (ICN) en 5.1%, 10.2%, 6.2% y 12.2% respectivamente. Las tasas de remisión clínica en gpo NC, SC, C1 y C2 fueron 92.1%, 85.4%, 95.0% y 76.1%; la RC de 72.5%, 54.5%, 56.7% y 34.8%; la RP de 19.6%, 30.9%, 38.3%, y 41.3%; la falla al tratamiento de 7.8%, 14.5%, 5.0%, 23.9%, respectivamente. No se compararon los diferentes regímenes de tratamiento.<sup>30</sup>

Imai, et al, examinaron la eficacia de terapia multiobjetivo como inducción a remisión de glomerulonefritis lúpica que se presentó clínicamente como GNRP demostrada por biopsia renal. Cinco pacientes, fueron tratados con pulsos de MDP seguidos de 0.8-1.0 mg/kg de PDN, 2-3 mg/día de TAC y 1000 mg/día de MMF. El porcentaje de hiper celularidad extracapilar glomerular fue de  $23.1 \pm 25.4\%$ . La tasa de filtrado glomerular estimada fue (TFGe)  $46.8 \pm 11.5$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> y la proteinuria al inicio del tratamiento de  $7.7 \pm 3.4$  g/g de Cr. A 6 meses, la TFGe y la proteinuria fueron de  $72.9 \pm 11.3$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> y  $0.19 \pm 0.13$  g/g de Cr, respectivamente. A 12 meses, la TFGe y la proteinuria mejoraron más hasta  $76.8 \pm 7.8$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> y  $0.10 \pm 0.07$  g/g de Cr, respectivamente, y la dosis de PDN se redujo a  $6.6 \pm 1.5$  mg / día.<sup>25</sup>

La monoterapia con glucocorticoides para glomerulonefritis lúpica, en la actualidad está en desuso y se prefiere siempre asociada con otros fármacos inmunomoduladores a largo plazo.

En cuanto al tratamiento de la GMNRP en LES y/o la glomerulonefritis lúpica con hiper celularidad extracapilar, el estudio de Tang Z, et al., comparó la tasa de recaídas y resultados renales en pacientes tratados con MMF y con CFM IV en pulsos para inducción a remisión de glomerulonefritis lúpica con hiper celularidad extracapilar, a 6 y 12 meses las tasas de remisión clínica fueron similar en ambos grupos, pero destacó que la RC se alcanzó en más pacientes en el grupo de MMF y que la proporción de recaídas fue menor en el grupo tratado con MMF, ambas con significancia estadística. Estos datos concuerdan con el estudio de Chen S, et al., que evaluó pacientes con glomerulonefritis lúpica con hiper celularidad extracapilar destacando que los pacientes que recibieron tratamiento de inducción a remisión con MMF más TAC, tuvieron mayor tasa de supervivencia renal y mayor tasa de RC, que aquellos tratados solo con MMF o CFM, ambas, estadísticamente significativas. La combinación de MMF más TAC también fue empleada por Imai et al., en solo cinco pacientes, pero hubo mejoría en la TFGe y en la proteinuria a los 6 y 12 meses de seguimiento.

El empleo de RTX en glomerulonefritis lúpica se recomienda por las guías EULAR / ACR cuando hay falla a tratamiento, cabe resaltar que, en el estudio de Davies, RJ et al., los 18 pacientes incluidos recibieron RTX e informaron 9 casos de glomerulonefritis lúpica con hiper celularidad extracapilar. Del total de pacientes 5 progresaron a ERCT, de ellos 4 tenían hiper celularidad extracapilar en  $\geq 46\%$  de glomérulos. Los casos de glomerulonefritis lúpica refractaria a esquemas de primera línea podrían beneficiarse de RTX, sin embargo, aquellos que presenta hiper celularidad extracapilar en altos porcentajes podrían no responder.

### **Limitaciones y/o nuevas perspectivas de investigación**

Dentro de las limitaciones de esta revisión se ha considerado que pesar de realizar una búsqueda exhaustiva de artículos de interés, es posible que no se hayan podido identificar algunos estudios, en especial, aquellos en idioma distinto al inglés o el español, adicionalmente, incluimos solo estudios de pacientes adultos, todos ellos fueron retrospectivos, con número limitado de pacientes, lo que conduce a que la información obtenida sea tomada con cautela, e invita a considerar futuros estudios sobre terapia de inducción a remisión en glomerulonefritis lúpica con presentación rápidamente progresiva y/o hiper celularidad extracapilar.

### **Conclusión**

A pesar de que las guías actuales recomiendan CFM IV a dosis altas en pacientes que presentan formas severas de glomerulonefritis lúpica, esto con bajo nivel de evidencia, recomendación de expertos, la terapia con MMF más glucocorticoides parece ser igual de eficaz. Más aún, la terapia combinada de MMF más TAC podría ser una opción con algunas ventajas en cuanto a tasa de RC, tasa de recaídas y de supervivencia renal, quizá con un perfil de seguridad mejor. Sin embargo, nuestros resultados por basarse en artículos que son mayormente retrospectivos, con números limitados de pacientes, y algunos de ellos con calidad metodológica dudosa, deben tomarse con precaución. Esto invita a futuros estudios de carácter prospectivo que incluyan un número mayor de pacientes con definiciones homogéneas para evaluar esquemas de tratamiento combinados o con mejor perfil de seguridad y con un diseño metodológico.

**Tabla 4. Número de pacientes, definición de hiper celularidad extracapilar, desenlaces.**

| Autor   | Año  | Número de pacientes  | % hiper celularidad extracapilar  | de | Tratamiento  | Respuesta  |
|---|------|--|---|----|--|--|
| Bakir, AA, Levy, PS, Dunea, G.                          | 1994 | 54 pacientes en 5 grupos histopatológicos.<br>- Gpo MES (n=3)<br>- Gpo FOC (n=11)<br>- Gpo DIF (n=9)<br>- Gpo CRES (n=9)<br>- Gpo MEM (n=22)<br>Seguimiento 14 años. | En >40% de glomérulos   | de | Los 9 pacientes de grupo CRES recibieron dosis altas de PDN de ellos en 5 pacientes se combinó con CFM oral y en 4 CFM IV.<br><br>Grupos FOC y MEM recibieron dosis bajas de PDN.  | - ERCT se desarrolló en:<br>- 2 de 9 pacientes en gpo DIF<br>- 9 de 9 pacientes en gpo CRES<br>- 2 de 22 pacientes en gpo MEM.<br><br><b>Tasas de supervivencia a 5 y 10 años sin ERCT:</b><br>- 78% y 78% para FOC.<br>- 52% y 0% para DIF + CRES (p <0.05).<br>- 94% y 85% para MEM (p= 0.002 DIF/CRES).   |
| Sumethkul, V, Chalermpanyakorn, P, Changsirikulchai, S. | 2000 | 32 pacientes.  | Media de 50.0%<br>Media de 50% (27.2 a 100%).                                       |    | <b>Inducción:</b><br>- 27 pacientes recibieron pulsos con MDP.<br><br>- 5 pacientes CFM.<br><br><b>Posteriormente mantenimiento:</b><br>- Gpo 1: solo PDN.<br><br>- Gpo 2: PDN + CFM IV de pulso intermitente<br><br>- Gpo 3: PDN + fármacos citotóxicos orales diarios. | Doce pacientes tuvieron resultado clínico favorable (CrS <200 micromol/l).<br><br>Doce pacientes tuvieron uremia.<br><br>Siete murieron de infección durante terapia.<br><br>Gpo 3 tenía más probabilidades de tener resultado clínico favorable que gpo 2 (p=0.01).<br><br><b>Supervivencia a 3 años</b><br>- Gpo 2 del 27.6%.<br>- Gpo 3 del 83.3%.  |
| Tang, Zheng, Yang, Guang, Yu, Chen                      | 2008 | 52 pacientes.  | Todos ≥50% de glomérulos.   |    | - De 27 pt 26 pt con MMF >6 meses.<br><br>- De 25 pt, 23 pt con CFM >6 meses.  | <b>A 6 meses:</b><br>- Remisión clínica con CFM 8 pt (34.8%) vs MMF 8 pt (30.8%).<br><br>- RP con CFM 3 (13%) pt vs MMF 2 pt (7.69%).<br><br>- RC con CFM 5 (21.7%) pt vs MMF 6 (23.1%) pt.<br><br><b>A 12 meses:</b><br>- Remisión clínica con CFM 16 pt (69.6%) vs MMF 19 pt (73.1%).<br><br>- RP con CFM 10 (43.5%) pt vs MMF 5 pt (19.2%).<br><br>- RC con CFM 6 (26.1%) pt vs MMF 14 (53.8%) pt. (p= 0.047) |
| Yu, F, Tan, Y, Liu, G.                                  | 2009 | 33 pt con NL con hiper celularidad extracapilar.<br><br>119 pt NL sin hiper celularidad extracapilar.  | Hiper celularidad extracapilar ≥ 50%.   |    | Los 33 pt recibieron pulsos de MDP IV (500-1000 mg durante 3 días) y después PDN oral (0.88-1 mg/kg/d) por 4 a 6 semanas.<br><br>30 pt recibieron CFM IV mensual (600 -800 mg/mes) ≥ 6 meses consecutivos.<br><br>- 3 pt recibieron MMF.                                 | <b>De 33 pt con hiper celularidad extracapilar</b><br>- 24 pt remisión clínica (72.7%)<br>- RC en 8 pt (24.2%)<br>- RP en 16 pt (48.4%)<br>- FT en 9 pt (27.27%) [5 pt ERCT y 3 duplicaron CrS])<br>- Recaída en 9 pt (27.27%)   |
| Tang, Wang, Z, Zhang, HT.                               | 2009 | 94 pt en 3 gpo.  | Hiper celularidad extracapilar ≥ 50%.   |    | 1) MDP + CFM IV (47 casos)<br><br>2) MDP + MMF (30 casos)<br><br>3) Dosis baja de PDN y diálisis (13 casos).   | <b>A ≥6 meses:</b><br>- Remisión clínica en 40 (42.5%) pt.<br>- RC en 12 (12.8%) pt<br>- RP en 28 (29.8%) pt<br><br><b>A ≥12 meses:</b><br>- Remisión clínica en 54 (68.3%) pt.<br>- RC en 20 (25.3%) pt.<br>- RP en 34 (43%) pt.<br><br>- ERCT en 4 (4.2%) pt.  |
| Davies, RJ, Sangle, SR, Jordan, NP.                     | 2013 | De 18 pt con NL refractaria.   | 8 pt tenían hiper celularidad extracapilar en 23 a 100% de glomérulos y 1 pt en 3%. |    | RTX se administró en infusiones de 2x1 g con 500 mg IV de CFM y 500 mg IV de MDP, con 2 semanas de diferencia.   | <b>A 6 meses</b><br>- RC en 11 de 18 (61%) pt.<br>- RP en 2/18 (11%) pt.<br><br><b>Final de seguimiento:</b><br>5 (27.7%) pt progresaron a ERCT, de ellos 4 tenían hiper celularidad extracapilar ≥23%.  |

| Autor                         | Año  | Número de pacientes  | % de hipercelularidad extracapilar   | Tratamiento  | Respuesta   |
|-------------------------------|------|--|--|--|---|
| Chen, S. Tang, Z. Zhang, H.   | 2015 | Incluyeron 124 casos de NL con hipercelularidad extracapilar<br><br>Gpo control de 100 pt con NL sin hipercelularidad extracapilar.  | ≥ 50% de hipercelularidad extracapilar vs 0%   | <b>Todos recibieron pulsos con MDP IV 0.5 g por 3 días.</b><br><br>- MMF en 64 pt<br><br>- CFM IV 0.5 a 0.7 g/m2 en 46 pt<br><br>- TAC 0.1 a 0.15 mg /kg/día en 26 pt.   | <b>Pt con NL con hipercelularidad extracapilar vs gpo control:</b><br><br>- Remisión clínica (58.8% vs 95.5%, p<0.001)<br><br>- RC 39.6% vs 77.5% (p <0.001).<br><br>- RP 18.9 vs 18.0 (NS)<br><br>- Tasa de recaídas 40.0% vs 28.0% (p=0.033)<br><br>- Fracaso del tratamiento (41.4% vs 4.5%, p<0.001).<br><br>- Tasas de ERCT (21.0 % vs 2.2%, p < 0.001)<br><br>Mayor tasa de supervivencia renal (p <0.01) y mayor tasa de RC (p < 0.01) en el gpo MMF + TAC que en gpo MMF y CFM.<br><br>No hubo diferencias entre MMF y CFM.     |
| Chen, S. Chen, H. Liu, Z.     | 2015 | Incluyeron 101 pt con GMRP y gpo control de 200 pt.  | > 10% de hipercelularidad extracapilar.  | <b>Gpo de GMNRP vs gpo control:</b><br><br>- Pulsos con MPD el 100% vs 80%,<br><br>- CFM 49.9% vs 34.3%.<br><br>- MMF 39.5% vs 30.7%.<br><br>- TAC 4.7% vs 4.7 %.  | <b>Para pt con GMNRP vs gpo control:</b><br><br>- Tasa de RC de 33.9% vs 68.2%.<br>- Tasa de RP de 19.4% vs 23.8%.<br><br>- FT de 46.8% vs 7.9%<br><br>- Tasas de recaídas de 42.4% vs 41.2%.<br><br><b>Tasas de supervivencia renal acumulada</b><br>- A 3 años de 65.1% vs 96.9%, (p <0.001)<br><br>- A 5 años de 53.9% vs 94.9%, (p <0.001).<br><br>- A 10 años de 42.9% vs 91.7%, p <0.001).<br><br>- Muertes al final de seguimiento de 10.8% vs 3.6%.<br><br>- ERCT 28.9% vs 3.2%.<br><br>- Función renal normal 24.1% vs 82.3%.. |
| Cai, F. Han, F. Wang, H.      | 2018 | 231 pt se dividieron en 4 gpo:<br><br>Gpo NC: 59 pt sin hipercelularidad extracapilar.<br><br>Gpo SC: 59 pt en hipercelularidad extracapilar segmentarias.<br><br>Gpo C1: 64 pt con hipercelularidad extracapilar ≤25%<br>Gpo C2: 49 pt con >25% de hipercelularidad extracapilar. | Gpo NC: sin proliferación extracapilar.<br><br>Gpo SC: hipercelularidad extracapilar o ML segmentarias.<br><br>Gpo C1: hipercelularidad extracapilar ≤25%.<br><br>Gpo C2: >25% de hipercelularidad extracapilar. | <b>Los tratamientos de inducción para NC, SC, C1 y C2 fueron respectivamente:</b><br><br>- Pulso de MDP en 13%, 20.4%, 15.7% y 35%<br><br>- PDN en 23.7%, 10.2%, 17.2% y 10.2%<br><br>- PDN + CFM IV en 13.6%, 27.1%, 29.7% y 46.9%<br><br>- PDN + MMF en 40.7%, 32.2%, 31.3% y 20.4%.<br><br>- PDN + ICN en 5.1%, 10.2%, 6.2% y 12.2%. No compararon los diferentes regimenes de tratamiento. | <b>Las tasas de remisión para los gpo NC, SC, C1 y C2 fueron:</b><br><br>- Remisión clínica 92.1%, 85.4%, 95.0% y 76.1 %<br><br>- RC de 72.5%, 54.5%, 56.7% y 34.8%.<br><br>- RP de 19.6%, 30.9%, 38.3%, y 41.3%.<br><br>- FT de 7.8%, 14.5%, 5.0%, 23.9%, respectivamente.   |
| Imai, Y. Ikeuchi, H. Suwa, J. | 2020 | 5 pt.  | No se especifica de inclusión.<br><br>Porcentaje de hipercelularidad extracapilar glomerular fue de 23.1 ±25.4%  | Todos pulsos de MDP seguidos de 0.8-1.0 mg/kg de PDN, 2-3 mg/día de TAC y 1000 mg/día de MMF.  | <b>Al inicio:</b><br>- TFGe de 46.8±11.5 mL/min/1.73m2.<br>- Proteinuria de 7.7±3.4 g/gCr, respectivamente.<br><br><b>A 6 meses:</b><br>- TFGe de 72.9±11.3 ml/min/1.73m2<br>- Proteinuria de 0.19±0.13 g/gCr.<br><br><b>A 12 meses:</b><br>- TFGe de 76.8±7.8 ml/min/1.73m2.<br>- Proteinuria de 0.10±0.07 g/gCr.  |

## Bibliografía

1. Anders H-J, Saxena R, Zhao M, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. Nature Reviews Disease Primers [Internet]. 2020 Jan 23;6(1):7. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41572-019-0141-9>.
2. Hoffman IEA, Lauwerys BR, de Keyser F, Huizinga TWJ, Isenberg D, Cebecauer L, et al. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: different clinical and serological pattern than adult-onset systemic lupus erythematosus. Annals of the rheumatic diseases [Internet]. 2009 Mar [cited 2021 Aug 28];68(3):412–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18930995>
3. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis & Rheumatism [Internet]. 2012 Aug [cited 2021 Sep 22];64(8):2677–86. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.34473>.
4. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ) [Internet]. 2019 Sep 6 [cited 2021 Sep 22];71(9):1400–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31385462>.
5. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD. Manifestations of systemic lupus erythematosus. Maedica [Internet]. 2011 Oct [cited 2021 Oct 9];6(4):330–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22879850>.
6. Parodis I, Tamirou F, Houssiau FA. Prediction of prognosis and renal outcome in lupus nephritis. Lupus Science & Medicine [Internet]. 2020 Feb 18;7(1):e000389. Available from: <https://lupus.bmj.com/lookup/doi/10.1136/lupus-2020-000389>

7. Davidson A. What is damaging the kidney in lupus nephritis? *Nature Reviews Rheumatology* [Internet]. 2016 Mar 19;12(3):143–53. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrrheum.2015.159>.
8. Aydin Z, Turkmen K, Dede F, Yasar E, Ozturk S, Aydin M, et al. Demographic, clinical and laboratory characteristics of rapidly progressive glomerulonephritis in Turkey: Turkish Society of Nephrology-Glomerular Diseases (TSN-GOLD) Working Group. *Clinical and Experimental Nephrology* [Internet]. 2021 Feb 11 [cited 2021 Aug 28];25(2):173–83. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s10157-020-01978-6>.
9. Farah RI, Shahin NA, Alawneh M, Adwan M. Rapidly progressive glomerulonephritis due to systemic lupus erythematosus and ANCA-associated vasculitis overlap. *Lupus* [Internet]. 2020 Jul 21 [cited 2021 Aug 29];29(8):983–6. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203320920368>.
10. Wu T, Peng J, Meng T, Liu Q, Ao X, Lin W, et al. Clinicopathological features and prognostic analysis of 49 cases with crescentic glomerulonephritis. *Experimental and Therapeutic Medicine* [Internet]. 2019 Sep 18;3984–90. Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2019.8023>.
11. Cancarevic I, Malik BH. Use of Rituximab in Management of Rapidly Progressive Glomerulonephritis. *Cureus* [Internet]. 2020 Jan 30 [cited 2021 Aug 24];12(1). Available from: <https://www.cureus.com/articles/26920-use-of-rituximab-in-management-of-rapidly-progressive-glomerulonephritis>.
12. Farah RI, Shahin NA, Alawneh M, Adwan M. Rapidly progressive glomerulonephritis due to systemic lupus erythematosus and ANCA-associated vasculitis overlap. *Lupus* [Internet]. 2020 Jul 21 [cited 2021 Aug 21];29(8):983–6. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203320920368>.

13. Parikh S v, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis : Core Curriculum 2020. American Journal of Kidney Diseases [Internet]. 2020;68(4):251–6. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.10.017>.
14. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, FitzGerald JD, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. Arthritis Care & Research [Internet]. 2012 Jun;64(6):797–808. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.21664>.
15. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Annals of the Rheumatic Diseases [Internet]. 2019 Jun 1;78(6):736–45. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2019-215089>.
16. Austin HA, Klippel JH, Balow JE, le Riche NGH, Steinberg AD, Plotz PH, et al. Therapy of Lupus Nephritis. New England Journal of Medicine [Internet]. 1986 Mar 6;314(10):614–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198603063141004>.
17. Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D, Sebastiani GD, Garrido E de R, Danieli MG, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: The Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. Arthritis & Rheumatism [Internet]. 2002 Aug;46(8):2121–31. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.10461>.
18. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al. Mycophenolate Mofetil *versus* Cyclophosphamide for Induction Treatment of Lupus Nephritis. Journal of the American Society of Nephrology [Internet]. 2009

May;20(5):1103–12. Available from:  
<https://jasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.1681/ASN.2008101028>.

19. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, FitzGerald JD, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care & Research* [Internet]. 2012 Jun;64(6):797–808. Available from:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.21664>.
20. Liu Z, Zhang H, Liu Z, Xing C, Fu P, Ni Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: A randomized trial. *Annals of Internal Medicine* [Internet]. 2015 Jan 6;162(1):18–26. Available from:  
<https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M14-1030>.
21. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: The lupus nephritis assessment with rituximab study. *Arthritis & Rheumatism* [Internet]. 2012 Apr;64(4):1215–26. Available from:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.34359>.
22. Sumethkul V, Chalermpanyakorn P, Changsirikulchai S, Radinahamed P. Lupus nephritis: a challenging cause of rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Lupus* [Internet]. 2000 Jul 2 [cited 2022 Feb 8];9(6):424–8. Available from:  
[https://journals.sagepub.com/doi/10.1191/096120300678828587?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed](https://journals.sagepub.com/doi/10.1191/096120300678828587?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed).
23. Yu F, Tan Y, Liu G, Wang S-X, Zou W-Z, Zhao M-H. Clinicopathological characteristics and outcomes of patients with crescentic lupus nephritis. *Kidney international* [Internet]. 2009 Aug;76(3):307–17. Available from:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0085253815539537>.

24. Chen S, Chen H, Liu Z, Zhang H, Hu W, Tang Z, et al. Pathological spectrums and renal prognosis of severe lupus patients with rapidly progressive glomerulonephritis. *Rheumatology International* [Internet]. 2015 Apr 4;35(4):709–17. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00296-014-3140-x>.
25. Imai Y, Ikeuchi H, Suwa J, Ohishi Y, Watanabe M, Nakasatomi M, et al. SAT0177 multitarget therapy with tacrolimus and mycophenolate mofetil for treatment of lupus nephritis presented with rapidly progressive glomerulonephritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Feb 7];79(Suppl 1):1030.1-1030. Available from: [https://ard.bmj.com/content/79/Suppl\\_1/1030.1](https://ard.bmj.com/content/79/Suppl_1/1030.1).
26. Bakir AA, Levy PS, Dunea G. The prognosis of lupus nephritis in African-Americans: a retrospective analysis. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 1994;24(2):159–71. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/mdl-8048420>.
27. Tang Z, Yang G, Yu C, Yu Y, Wang J, Hu W, et al. Effects of mycophenolate mofetil for patients with crescentic lupus nephritis. *Nephrology* [Internet]. 2008 Dec 1 [cited 2022 Feb 6];13(8):702–7. Available from: <https://onlinelibrary-wiley-com.pbidi.unam.mx:2443/doi/full/10.1111/j.1440-1797.2008.00975.x>.
28. Davies RJ, Sangle SR, Jordan NP, Aslam L, Lewis MJ, Wedgwood R, et al. Rituximab in the treatment of resistant lupus nephritis: therapy failure in rapidly progressive crescentic lupus nephritis. *Lupus* [Internet]. 2013;22(6):574–82. Available from: <https://dx.doi.org/10.1177/0961203313483376>.
29. Chen S, Tang Z, Zhang H, Hu W, Liu Z. Prediction of Renal Outcomes in Patients With Crescentic Lupus Nephritis. *The American Journal of the Medical Sciences* [Internet]. 2015 Apr 9 [cited 2022 Feb 6];349(4):298–305. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.pbidi.unam.mx:2443/25607514/>.

30. Cai F, Han F, Wang H, Han H, Le J, Lan L, et al. The crescentic implication of renal outcomes in proliferative lupus nephritis. *Journal of Rheumatology* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2022 Feb 9];45(4):513–20. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.pbidi.unam.mx:2443/29449502/>.

## Anexo 1. Evaluación OPMER



### I

#### Objetivo

Puntaje máximo: 4 puntos

| Determinante                            | Significado  | Puntaje |
|---|--|---------|
| Patología/Pacientes/fenómeno a estudiar | ¿El objetivo describe de forma adecuada a los pacientes, su patología y la condición clínica en estudio? |         |
| Variable de salida y su medición        | ¿Se describe de forma adecuada la variable de resultado y se especifica cómo será medida?                |         |
| Acción del objetivo                     | ¿El verbo del objetivo permite distinguir el tipo de diseño metodológico?                                |         |

### II

#### Población

Puntaje máximo: 4 puntos

| Determinante                         | Significado  | Puntaje |
|--------------------------------------|--|---------|
| Obtención de la población a estudiar | ¿Existe una explicación y se justifica la obtención de la muestra en relación al universo de estudio?  |         |
| Criterios de selección               | ¿Se describen de forma adecuada los criterios de inclusión, no inclusión, y en su caso eliminación, de la muestra?                                       |         |
| Cálculo del tamaño muestral          | En caso de ser necesario, ¿se describen de forma adecuada los parámetros y la fórmula para calcular el número de pacientes o de repeticiones requeridas? |         |

### III

#### Metodología

Puntaje máximo: 4 puntos

| Determinante                            | Significado   | Puntaje |
|---|---|---------|
| Variables y su escala de medición       | ¿Se describen de forma adecuada las variables y la manera en cómo se medirán?   |         |
| Calidad de la medición de las variables | ¿Se describen de forma adecuada las evaluaciones de repetibilidad inter e intraobservador para las diferentes variables (Kappa, coeficientes de correlación intraclass y límites de Bland y Altman) ? |         |
| Control de sesgos                       | ¿Se describen de forma adecuada los métodos de aleatorización, de regresión o de ajuste de variables utilizados?  |         |

### IV

#### Estadística

Puntaje máximo: 4 puntos

| Determinante   | Significado   | Puntaje |
|--|---|---------|
| Normalidad de los datos                                  | ¿Se describe de forma adecuada el análisis de la normalidad, o en su caso, el uso de análisis no paramétricos?  |         |
| Concordancia de los métodos estadísticos con el objetivo | ¿Existe coherencia entre el objetivo (diseño) y las pruebas estadísticas utilizadas?  |         |
| Planteamiento de modelos para el control de confusores   | En caso de requerir control de confusores, ¿se describen de forma adecuada los modelos de regresión empleados y su utilidad para contestar el objetivo y controlar la confusión de las covariables? |         |

### V

#### Resultados

Puntaje máximo: 4 puntos

| Determinante                                      | Significado   | Puntaje |
|---|---|---------|
| Estimador y medición de la precisión              | ¿Se describe de forma adecuada la diferencia entre los grupos en comparación y se agregan intervalos de confianza?  |         |
| Adecuada representación gráfica de los resultados | ¿Las gráficas y los cuadros incluidos permiten una fácil interpretación de las características y de las diferencias encontradas; incluyen límites de confianza? |         |
| Concordancia de los resultados con el objetivo    | ¿La descripción de los resultados resuelven de forma coherente las preguntas y los objetivos planteados en el estudio?  |         |

Para el adecuado llenado de esta guía, se recomienda consultar el manual operativo de la guía OPMER.

**PUNTAJE TOTAL:**

|  |
|--|
|  |
|--|

## Anexo 2. Nivel de calidad sistema GRADE

| <b>Tabla 2 – Sistema GRADE: Significado de los 4 niveles de evidencia</b> |  |
|---|--|
| Niveles de calidad  | Definición actual  |
| Alto  | Alta confianza en la coincidencia entre el efecto real y el estimado   |
| Moderado  | Moderada confianza en la estimación del efecto. Hay posibilidad de que el efecto real esté alejado del efecto estimado |
| Bajo  | Confianza limitada en la estimación del efecto. El efecto real puede estar lejos del estimado                          |
| Muy bajo  | Poca confianza en el efecto estimado. El efecto verdadero muy probablemente sea diferente del estimado                 |

## Anexo 3. Clasificación Nivel de Evidencia GRADE

| <b>Tabla 3 – Clasificación del nivel de evidencia según el sistema GRADE</b> |                           |                      |  |                               |
|--|---------------------------|----------------------|--|-------------------------------|
| Tipo de estudio  | Nivel de calidad a priori | Desciende si         | Sube si  | Nivel de calidad a posteriori |
| Estudios aleatorizados   | Alta                      | Riesgo de sesgo      | Efecto   | Alta                          |
|  |                           | -1 importante        | +1 grande  |                               |
| Estudios observacionales   | Baja                      | -2 muy importante    | +2 muy grande  | Moderada                      |
|  |                           | Inconsistencia       | Dosis-respuesta  |                               |
|  |                           | -1 importante        | +1 gradiente evidente                                      | Baja                          |
|  |                           | -2 muy importante    | Todos los factores de confusión:                           |                               |
|  |                           | No evidencia directa | +1 reducirían el efecto observado                          |                               |
|  |                           | -1 importante        | +1 sugerirían un efecto espurio si no hay efecto observado |                               |
| -2 muy importante  |                           |                      |  |                               |
| Imprecisión  |                           |                      |  |                               |
| Sesgo de publicación   |                           |                      |  |                               |
| -1 probable  |                           |                      |  |                               |
| -2 muy probable  |                           |                      |  |                               |

## Anexo 4. Declaración PRISMA

**Tabla 1**  
Lista de comprobación de los ítems para incluir en la publicación de una revisión sistemática (con o sin metaanálisis). La declaración PRISMA

| Sección/tema                                 | Número | Ítem  |
|--|--------|---|
| Título                                       | 1      | Identificar la publicación como revisión sistemática, metaanálisis o ambos  |
| Resumen                                      | 2      | Facilitar un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuente de los datos; criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones; evaluación de los estudios y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales; número de registro de la revisión sistemática |
| Introducción                                 | 3      | Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema   |
| Justificación                                | 4      | Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS)*  |
| Objetivos                                    |        |   |
| Métodos                                      |        |   |
| Protocolo y registro                         | 5      | Indicar si existe un protocolo de revisión al que se pueda acceder (por ej., dirección web) y, si está disponible, la información sobre el registro, incluyendo su número de registro   |
| Criterios de elegibilidad                    | 6      | Especificar las características de los estudios (por ej., PICOS, duración del seguimiento) y de las características (por ej., años abarcados, idiomas o estatus de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad y su justificación  |
| Fuentes de información                       | 7      | Describir todas las fuentes de información (por ej., bases de datos y períodos de búsqueda, contacto con los autores para identificar estudios adicionales, etc.) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada   |
| Búsqueda                                     | 8      | Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo los límites utilizados, de tal forma que pueda ser reproducible  |
| Selección de los estudios                    | 9      | Especificar el proceso de selección de los estudios (por ej., el cribado y la elegibilidad incluidos en la revisión sistemática y, cuando sea pertinente, incluidos en el metaanálisis)   |
| Proceso de extracción de datos               | 10     | Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones (por ej., formularios piloto, por duplicado y de forma independiente) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores   |
| Lista de datos                               | 11     | Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ej., PICOS, fuente de financiación) y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho   |
| Riesgo de sesgo en los estudios individuales | 12     | Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificar si se realizó al nivel de los estudios o de los resultados) y cómo esta información se ha utilizado en la síntesis de datos  |
| Medidas de resumen                           | 13     | Especificar las principales medidas de resumen (por ej., razón de riesgos o diferencia de medias)   |
| Síntesis de resultados                       | 14     | Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios, cuando esto es posible, incluyendo medidas de consistencia (por ej., ítem 2) para cada metaanálisis   |
| Riesgo de sesgo entre los estudios           | 15     | Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ej., sesgo de publicación o comunicación selectiva)  |
| Análisis adicionales                         | 16     | Describir los métodos adicionales de análisis (por ej., análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión), en el caso de que se hiciera, indicar cuáles fueron preespecificados  |
| Resultados                                   |        |   |
| Selección de estudios                        | 17     | Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo   |
| Características de los estudios              | 18     | Para cada estudio presentar las características para las que se extrajeron los datos (por ej., tamaño, PICOS y duración del seguimiento) y proporcionar las citas bibliográficas  |

Tabla 1 (continuación)

| Sección/tema                            | Número | Ítem  |
|---|--------|---|
| Riesgo de sesgo en los estudios         | 19     | Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados (ver ítem 12)  |
| Resultados de los estudios individuales | 20     | Para cada resultado considerado en cada estudio (beneficios o daños), presentar: a) el dato resumen para cada grupo de intervención y b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque (forest plot) |
| Síntesis de los resultados              | 21     | Presentar los resultados de todos los metaanálisis realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia   |
| Riesgo de sesgo entre los estudios      | 22     | Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios (ver ítem 15)   |
| Análisis adicionales                    | 23     | Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional, en el caso de que se hayan realizado (por ej., análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión [ver ítem 16])   |
| Discusión                               |        |   |
| Resumen de la evidencia                 | 24     | Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave (por ej., proveedores de cuidados, usuarios y decisores en salud)  |
| Limitaciones                            | 25     | Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados (por ej., riesgo de sesgo) y de la revisión (por ej., obtención incompleta de los estudios identificados o comunicación selectiva)  |
| Conclusiones                            | 26     | Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias, así como las implicaciones para la futura investigación   |
| Financiación                            |        |   |
| Financiación                            | 27     | Describir las fuentes de financiación de la revisión sistemática y otro tipo de apoyos (por ej., aporte de los datos), así como el rol de los financiadores en la revisión sistemática  |

\* PICOS: se trata de un acrónimo formado por: P: participants; I: interventions; C: comparisons; O: outcomes; S: study design.

