

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA



Proyecto de Investigación para obtener el Título de Segunda
Especialidad Profesional de Médico Especialista en NEFROLOGÍA

Modalidad: Residentado Medico

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE RITUXIMAB COMPARADO CON CICLOFOSFAMIDA
COMO TRATAMIENTO ESPECÍFICO EN PACIENTES CON NEFRITIS LÚPICA
CLASE III-VI , HOSPITAL VÍCTOR LAZARTE ECHEGARAY.**

AUTOR:

M.C JORGE JOSÉ FÉLIX FERRADAS SOLAR

ASESOR:

DR. WILMER VALDEMAR GUZMAN VENTURA

TRUJILLO – PERÚ

2020

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

I. GENERALIDADES

1. TÍTULO

Eficacia y seguridad de rituximab comparado con ciclofosfamida como tratamiento específico en pacientes con nefritis lúpica clase III-VI. Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

2. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN: Cáncer y enfermedades no transmisibles.

3. ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADÉMICO A LA QUE PERTENECE EL PROYECTO:

Escuela y departamento de medicina de la UPAO.

4. EQUIPO INVESTIGADOR

- Autor: Jorge José Félix Ferradas Solar. Médico Residente de Tercer Año de Nefrología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray. Trujillo, Perú.
- Asesor: Wilmer Valdemar Guzmán Ventura, Médico Asistente de Nefrología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray. Trujillo, Perú.

5. INSTITUCIÓN DONDE SE EJECUTARÁ EL PROYECTO

Hospital Víctor Lazarte Echegaray. Trujillo, Perú.

6. DURACIÓN TOTAL DEL PROYECTO: 14 meses:

- Fecha de inicio: 01 de abril del 2020
- Fecha de término: 31 de mayo del 2021

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN:

RESUMEN

Estudio observacional analítico longitudinal prospectivo. Hay estudios divergentes sobre eficacia y seguridad comparativa entre rituximab y ciclofosfamida en pacientes con nefritis lúpica. Se evaluará eficacia y seguridad de rituximab comparado con ciclofosfamida en pacientes lúpicos con afectación renal clase III-VI atendidos en el servicio de nefrología del hospital Víctor Lazarte Echeagaray de Trujillo, Perú. La muestra estará conformada 116 historias clínicas que hayan recibido rituximab (n=58) y ciclofosfamida (n=58). Se evaluará eficacia (remisión de la enfermedad) mediante score SLEDAI-2K y seguridad por medio de presencia de reacciones adversas y grado de adherencia al tratamiento total o parcial. El tiempo de evaluación de los resultados será de 12 meses. Se usará el test Z de comparación de proporciones para evaluar eficacia y seguridad y se empleará análisis de regresión logística para sexo y edad.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El riñón es un órgano vital susceptible de sufrir afectación por la totalidad de las enfermedades autoinmunes. Sin embargo, existe una enfermedad en donde la afectación renal es la regla: el Lupus Eritematoso Sistémico (LES). El LES es el ejemplo por antonomasia de enfermedad autoinmune. Su patrón característico es afectación cutánea, articular y visceral, siendo el riñón el órgano más afectado en la mayoría de series reportadas. La patogenia aún no ha sido aclarada, pero se ha postulado que las infecciones en un sujeto con fallas de autoinmunidad son la génesis de todo el proceso patogénico existente.^{1,2}

En el año 2019 se crearon nuevos criterios de clasificación para LES mediante unificación de criterios de América (ACR) y Europa (EULAR) y, a diferencia de los criterios SLICC 2012, los nuevos criterios tienen como punto de partida que el paciente tenga positividad de ANA mayor a 1/80 para poder ingresar a ser evaluado con estos nuevos criterios, siendo la afectación renal (en forma de proteinuria en 24 horas mayor a 500 mg o biopsia concluyente de nefritis lúpica) un punto principal y crucial para hacer el diagnóstico de LES.^{3,4}

La nefropatía lúpica (NL) ha sido estudiada a fondo durante décadas como mecanismo patogénico para poder desarrollar tratamientos adecuados. Afecta a más del 50% de los pacientes con LES y su presencia aumenta la mortalidad y la morbilidad, entre otros motivos por el riesgo de enfermedad renal crónica con necesidad de tratamiento sustitutivo en alrededor de un cuarto de los pacientes, por ende, la afectación renal marca el pronóstico en

estos pacientes. Existen 2 sistemas de clasificación para clasificar los diferentes estadios de nefritis lúpica: de la OMS y de la sociedad internacional de Nefrología del año 2003, siendo esta última la más usada. La nefritis lúpica se diagnostica generalmente a partir de la tercera década de la vida.⁵⁻⁸

La nefritis lúpica tiene un cuadro clínico propio y característico: es una entidad que tiene periodos de exacerbaciones y quiescencias frecuente, proteinuria (signo más común en este tipo de pacientes), síndrome nefrótico, hematuria, insuficiencia renal, declinación rápida de la función renal, hipertensión arterial y problemas tubulares. Un examen de orina puede orientar al grado evolutivo de una nefritis lúpica.⁹⁻¹⁰

El tratamiento de una nefritis lúpica es muy específica y dirigida al glomérulo con la intención de evitar la progresión del daño mesangial principalmente. Los blancos terapéuticos son variados en la NL: linfocito B, complemento, linfocito T, podocitos y membrana basal. El tratamiento se realiza en base a los hallazgos de la biopsia renal, aunque la mayoría de veces el manejo se basa en criterios clínicos y laboratoriales. Para la clase 1 y 2 (nefritis lúpica mesangial mínima y proliferativa) se dará inmunosupresores si hay proteinuria importante. Las clases III y IV (nefritis lúpica focal y difusa) ameritan ciclofosfamida (CYC) o micofenolato como tratamiento inductor, para luego pasar a azatioprina o micofenolato como tratamiento de mantenimiento. El tratamiento de la clase V (nefritis lúpica membranosa) requiere usar un antiproteinúrico además de la terapia inmunosupresora. La clase VI (esclerosis glomerular final) solo amerita tratamiento de sostén y podría darse inmunosupresores si se quiere preservar otro órgano valioso ante un riñón perdido.¹¹⁻¹⁴

Ante falla terapéutica o refractariedad del tratamiento para nefritis lúpica hay varias opciones válidas. Rituximab es un agente biológico aún no aprobado por la FDA para afectación renal en LES pero muchos estudios experimentales han demostrado beneficio y mejoría del pronóstico en pacientes con nefritis lúpica ante falla a corticoides o inmunosupresores (ciclofosfamida, micofenolato, azatioprina). Rituximab depleta linfocitos B, de ese modo ya no se forman anticuerpos y por consiguiente inmunocomplejos cuya presencia arruina la arquitectura glomerular.^{15, 16}

Actualmente se usa más crecientemente rituximab como fármaco de primera elección (en detrimento de Ciclofosfamida), sin embargo, no existe un criterio uniforme y datos claros sobre su eficacia con relación a Ciclofosfamida. La mayoría de trabajos reportan igualdad de eficacia, pero se reportaron más reacciones adversas con Ciclofosfamida.¹⁷⁻²⁰

Los pacientes lúpicos con afectación renal tienen el peor pronóstico de todos, en especial los afectados con las clases III, IV, V y VI, ya que estos pacientes tienen un deterioro rápidamente

progresivo de su arquitectura y función renal. Esta es la base por la que se opta por una terapia agresiva para frenar el daño renal y esto se consigue con dosis altas de corticoides (pulsos de metilprednisolona), seguido por un potente inmunosupresor (ciclofosfamida como el agente aceptado y rituximab como el agente que irrumpe actualmente).

En nuestro país no se encontró un trabajo similar de comparación de tratamientos (eficacia y seguridad) con rituximab o ciclofosfamida en nefritis lúpica. Hay mucha diferencia con la elección de ciclofosfamida o rituximab (precio, toxicidad y disponibilidad principalmente), pero no hay un estudio nacional o local que compare efectividad de tratamiento (se observó que las referencias internacionales son muy divergentes). No existe ningún protocolo de elección de terapia inmunosupresora ante un paciente con nefritis lúpica clase III-VI en nuestro hospital de labores.

PROBLEMA

¿Es más eficaz y seguro rituximab que ciclofosfamida como tratamiento específico en pacientes con nefritis lúpica clase III-VI en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray?

2. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Fanouriakis y colaboradores elaboraron el consenso de la sociedad europea de Reumatología (EULAR) en 2019 sobre recomendaciones de manejo en LES. Con respecto a la nefritis lúpica, ciclofosfamida y micofenolato son los agentes de elección para terapia de inducción (no nombran a Rituximab), seguido de azatioprina o micofenolato en la fase de mantenimiento. Mencionan que hace falta más estudios con diseño y pacientes adecuados para validar uso de rituximab en pacientes lúpicos con afectación renal.²¹

Moroni G. y colaboradores ejecutaron un trabajo observacional retrospectivo donde la meta fue comparación de eficacia de rituximab (n=10) y ciclofosfamida oral (n=14) en pacientes con nefritis lúpica, con un seguimiento de los resultados en 12 meses. Las dosis usadas fueron 1-2 mg/Kg para ciclofosfamida y 1 g día 1 y 15 cada 6 meses para rituximab. Al final de los 12 meses se encontró que en el grupo de rituximab 8 pacientes encontraron remisión completa y 2 remisión parcial, mientras que 11 pacientes hallaron remisión completa y 3 remisión parcial en el grupo de ciclofosfamida, sin embargo, no se halló diferencias de reacciones adversas y toxicidad entre ambos grupos. Los autores concluyen que usar indistintamente rituximab o ciclofosfamida mejora el pronóstico en pacientes con nefritis lúpica.²²

Goswami R. y colaboradores publicaron un estudio observacional retrospectivo donde compararon eficacia de 4 tratamientos: rituximab 2 g cada 6 meses (n=22), ciclofosfamida en

dosis bajas de 500 mg cada 15 días (n=26), ciclofosfamida en dosis altas de 1.2 g mensual por 6 meses (n=113) y micofenolato 2.5 g diarios (n=61) en pacientes con nefritis lúpica. Al final de los 6 meses de estudio se pudo observar que ciclofosfamida en dosis altas y rituximab fueron las terapias más efectivas en lograr remisión o actividad baja de enfermedad en nefritis lúpica. La remisión también fue un punto diferencial entre los 3 grupos (92% lograron remisión con ciclofosfamida, 75% con rituximab y 78% con micofenolato). En cuanto a efectos adversos ciclofosfamida mostró 12% de RAM, contra 0% para rituximab. Pero además rituximab fue el fármaco que generó menor recurrencia entre los pacientes del estudio.²³

Zhou J. y colaboradores ejecutaron un metaanálisis sobre efectividad de un grupo de inmunosupresores y agentes biológicos en nefritis lúpica. Seleccionaron 19 ensayos clínicos aleatorizados randomizados con 1.127 pacientes en total. Entre otros fármacos se evaluaron rituximab y ciclofosfamida. La conclusión fue que ciclofosfamida fue el inmunosupresor más eficaz que rituximab, sin embargo, también se reportó que ciclofosfamida fue el inmunosupresor con mayor toxicidad que el resto de inmunosupresores y agentes biológicos.²⁴

Raffiotta J. y colaboradores compararon eficacia de rituximab, ciclofosfamida y micofenolato en nefritis lúpica activa. Para ello elaboraron un ensayo clínico experimental aleatorizado. Se formaron 3 grupos de estudio: rituximab (n=17, 2 g EV cada 6 meses), micofenolato (n=17, 2.5 g/día), ciclofosfamida (n=20, 500 mg EV cada 15 días). Se siguió a los pacientes por 12 meses. los resultados fueron concluyentes: 71% de pacientes lograron remisión total con rituximab, mientras que para ciclofosfamida y micofenolato se lograron 65% y 53% respectivamente. La tasa de recidiva fue mayor con ciclofosfamida y micofenolato. Los autores concluyen que rituximab es superior a ciclofosfamida y micofenolato en cuanto a eficacia en pacientes con nefritis lúpica.²⁵

Zhong Z. y colaboradores publicaron un extenso metaanálisis sobre efectividad de rituximab comparado con otros inmunosupresores (ciclofosfamida, Micofenolato y ciclosporina) en pacientes con nefritis lúpica en el mundo real. 24 ensayos clínicos aleatorizados randomizados (940 pacientes incluidos) fueron seleccionados para ejecutar este metaanálisis. Los resultados arrojaron que la remisión total a los 12 meses fue del 73% para rituximab (el más alto de todos los fármacos estudiados), además se logró disminución de proteinuria en más de la mitad de los pacientes que usaron rituximab y las reacciones adversas no fueron estadísticamente significativas con este agente biológico, siendo el porcentaje más alto en el grupo de ciclofosfamida Los autores recomiendan usar rituximab como fármaco de primera elección por su eficacia y su perfil de seguridad aceptable.²⁶

Rovin B. y colaboradores publicaron el afamado ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo en fase III denominado estudio LUNAR, donde pretendieron estudiar la eficacia y seguridad de rituximab en pacientes con nefritis lúpica clases IV-VI. Se buscó evaluar efectividad de rituximab en pacientes con nefritis lúpica. Se enrolaron 72 pacientes con nefritis lúpica y usaron 1 g de rituximab cada 15 días por 6 meses y 72 pacientes usaron placebo. Los resultados se evaluaron en la semana 52, arrojaron que la tasa de respuesta y remisión fue similar en ambos grupos (57% rituximab, 46% placebo). No se logró la meta de tasa de curación superior con rituximab con respecto al placebo. Hubo más reacciones adversas con rituximab (infecciones, rash, hipotensión, leucopenias). Los autores concluyen que rituximab no debe usarse como fármaco para nefritis lúpica ya que no da ninguna señal de mejoría pronóstica. En su lugar se deberá usar ciclofosfamida o micofenolato como terapia de inducción.²⁷

No se halló ningún trabajo en nuestro país sobre comparación de eficacia y seguridad de rituximab y ciclofosfamida en pacientes con nefritis Lúpica. Este sería el primer trabajo de su tipo en esta parte de Sudamérica.

3. JUSTIFICACIÓN

El estudio otorgará el beneficio de conocer la eficacia y seguridad de rituximab comparado con ciclofosfamida en pacientes peruanos con nefritis lúpica clase III-VI atendidos en el hospital Víctor Lazarte Echeagaray, con ello se hará más factible la elección del inmunosupresor adecuado mediante un protocolo (se hará un mejor control y mayor remisión en pacientes con NL y mejorará su calidad de vida a largo plazo). La importancia del presente estudio radica en la elección segura de rituximab o ciclofosfamida en cuanto a reacciones adversas, menor dosis de corticoides y grado de adherencia del tratamiento por parte del paciente ya que es un agente biológico de uso controlado y restringido.

4. OBJETIVOS:

- **Objetivo general:**

Evaluar la eficacia y seguridad de rituximab con ciclofosfamida como tratamiento específico en pacientes con nefritis lúpica clase III-VI en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray.
- **Objetivos específicos:**
 1. Evaluar que rituximab tiene menos reacciones adversas que ciclofosfamida como tratamiento específico en pacientes con nefritis lúpica clase III-VI.

2. Evaluar que rituximab requiere menor dosis de corticoides que ciclofosfamida como tratamiento específico en pacientes con nefritis lúpica clase III-VI.
3. Evaluar que rituximab tiene mayor grado de adherencia que ciclofosfamida como tratamiento específico en pacientes con nefritis lúpica clase III-VI.

5. MARCO TEÓRICO

Las bases patogénicas del lupus eritematoso sistémico tienen una base estocástica en cuanto a daño inmunitario. Entre las asociaciones genéticas más relevantes destacan las realizadas con genes de la región HLA (human leukocyte antigen), y específicamente con los que codifican moléculas de clase II como el DRB1 en orientales e hispanos. En esta misma región génica también se encuentran los genes del C4 y C2, cuyas deficiencias se asocian al desarrollo de LES. Fuera de esta región se han reportado asociaciones con otros numerosos genes, que se pueden agrupar en 3 grandes grupos: genes relacionados con el aclaramiento y procesamiento de inmunocomplejos, genes de la familia del receptor FC de las inmunoglobulinas y genes relacionados con la transducción de la señal inmune en las células T y B. La expresión del cuadro clínico dependerá de la potencia del tipo de afectación génica. Órganos como riñón, pulmón y sistema nervioso central son los blancos preferidos.^{28, 29}

El linfocito B es una de las células nucleares del sistema inmune adaptativo. Las células B del adulto son producidas en la médula ósea en forma de células pro-B y durante su ontogenia y final diferenciación en células plasmáticas van migrando a diferentes compartimientos tisulares (sangre periférica, órganos linfoides secundarios). Su función más característica es la diferenciación final a células plasmáticas y la producción de anticuerpos, tanto de forma T independiente (sin la colaboración del linfocito T) o más específicamente dependiente de la interacción con dicho linfocito. Son numerosos los estudios que han abordado de forma específica las alteraciones que se observan en los linfocitos B en el LES. En base a los anteriores se considera que el glomérulo renal es uno de los sitios más sensibles de ser dañado, generando una nefritis lúpica (muy prevalente en pacientes con LES). En conjunto se puede afirmar que esta enfermedad se caracteriza a este nivel por una hiperactividad marcada de esta estirpe linfocitaria y se debe a una alteración de la cooperación con la célula T (aumento de la estimulación o fallo en la regulación), a determinadas alteraciones en el perfil citocínico del medio (p. ej., elevaciones de BAFF/BLYS o $INF\alpha$) y/o a una predisposición genética que se acentúa con el tiempo.^{30, 31}

El linfocito T tiene un papel central en la respuesta inmune y, por tanto, es razonable pensar que también debe tener un papel relevante en una patología autoinmune como el LES. Se han identificado una serie de alteraciones que se pueden agrupar en 3 niveles diferentes:

alteraciones de las vías de señalización intracelular, anomalías funcionales de ciertos factores de transcripción y, finalmente, alteraciones en el control epigenéticos, como hipometilación del ADN o acetilación de las histonas. Estas anomalías observadas en el contexto del LES son bastante complejas y en algún caso paradójicas, pero globalmente confluyen en producir una distorsión del patrón de expresión génica en estas células. Este defecto puede ser primariamente mediado por cualquiera de los tipos de alteraciones que se han mencionado, pero finalmente conduce a una alteración fenotípica y funcional de la célula T creándose un círculo vicioso en el que alteraciones de señalización inducen una expresión génica anormal.^{32,33}

Específicamente, en el LES se han detectado las siguientes alteraciones de los linfocitos B: alteraciones en la edición de receptor y en la selección clonal, anomalías en la señalización intracelular, las ya comentadas elevaciones de ciertas citocinas como BAFF/BLyS o $INF\alpha$ u otras como interleucina (IL) 6, elevación de ciertas subpoblaciones linfocitarias como: plasmablastos, células plasmáticas, células transicionales o células pregerminales CD38+ o alteraciones en determinadas proteínas de superficie, como aumento de expresión de ciertas moléculas de estimulación (CD80/86, CD40L) o disminución del receptor del complemento CR2. Todas estas alteraciones, ya sean primarias o secundarias, pueden contribuir al desarrollo de la enfermedad lúpica y a proporcionar vías de retroalimentación positiva que mantengan la cronicidad de esta. La nefritis lúpica no tiene una patogenia propia, más bien es una consecuencia de alteraciones en las células B y T, que junto con afectación de la inmunidad innata producirá daño irreversible.^{34,35}

La nefritis lúpica (NL) es una afectación común en el marco de un LES, que implica lesión parenquimatosa (glomerular y tubular) por inmunocomplejos, cuya prueba de oro es la biopsia renal y cuya actividad de enfermedad renal lúpica se puede demostrar por niveles elevados de urea o creatinina, depuración de creatinina en descenso, proteínas en orina de 24 horas mayor o igual a 500 mg, proteinuria mayor de 3 cruces en una muestra de orina o cilindros celulares visibles en orina. Las clases de nefritis lúpica las dio la sociedad Internacional de nefrología y sociedad de patología renal (ISN/RPS) medido por biopsia renal, son: clase I (nefritis lúpica mesangial mínima), clase II: (nefritis lúpica mesangial proliferativa), clase III (nefritis lúpica focal), clase IV (nefritis lúpica difusa segmentaria o global), clase V (nefritis lúpica membranosa), clase VI (nefritis lúpica esclerosante avanzada).³²

La ciclofosfamida (CYC) es un fármaco alquilante inmunosupresor, usado en pacientes con NL para intentar remisión, administrado por vía endovenosa a razón de 500-1.000 gramos mensual, por 6 meses. Rituximab (RTX) es un agente biológico que inhibe al receptor CD20 del

linfocito B, usado en pacientes con nefritis lúpica para intentar remisión, administrado por vía endovenosa a razón de 1.000 mg los días 1 y 15, cada 6 meses.¹⁵

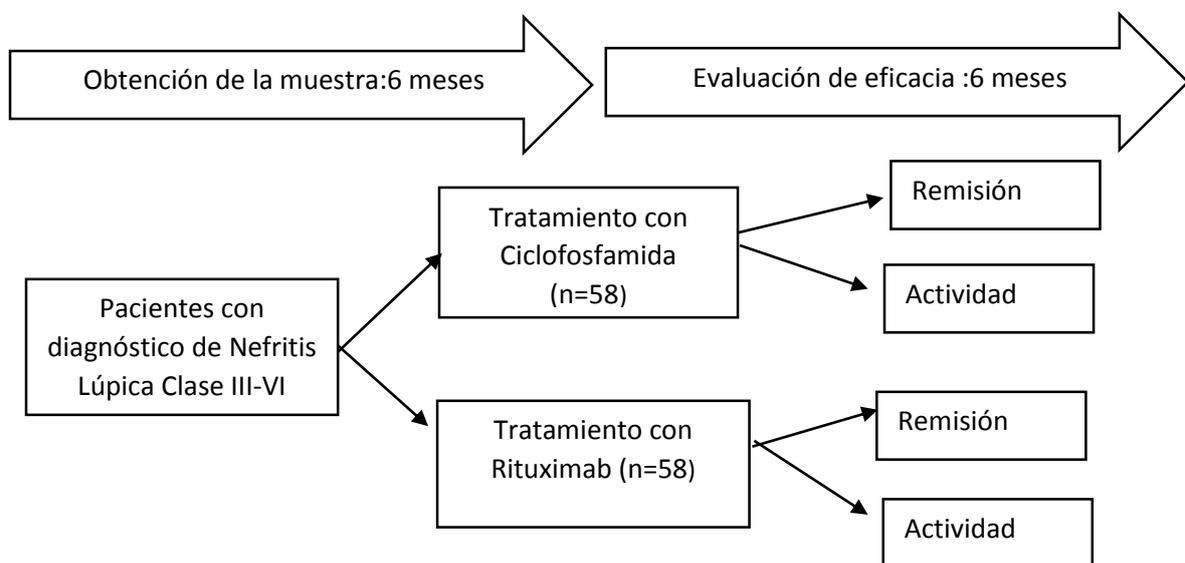
6. HIPÓTESIS

Rituximab es más eficaz y seguro que ciclofosfamida como tratamiento específico en pacientes con nefritis lúpica clase III-VI en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

7. METODOLOGÍA

7.1 Tipo de estudio

El tipo de estudio es observacional, analítico, longitudinal, prospectivo, con diseño de cohortes.



7.2 Población:

Pacientes con diagnóstico definitivo de Lupus eritematoso sistémico según los criterios SLICC 2012 o EULAR/ACR 2019, atendidos en el hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el periodo abril-setiembre (6 meses), que presenten nefritis lúpica clase III-VI.

Criterios de selección:

- Criterios de inclusión:

Pacientes con edad comprendida entre 14-75 años.

- Criterios de exclusión:

Pacientes con enfermedades neoplásicas malignas.

Pacientes con otras enfermedades autoinmunes asociadas.

Pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5 en hemodiálisis.

Pacientes con infección activa.

Pacientes con hematuria activa

Pacientes con gestación activa.

Pacientes que no deseen ser parte del estudio.

7.3 Muestra:

La muestra estará conformada por aquellos pacientes con diagnóstico de NL clase III-VI. Se usó la fórmula para estudios observacionales de cohortes:

$$n = \frac{[z_{1-\alpha}\sqrt{(c+1)p(1-p)} + z_{1-\beta}\sqrt{cp_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{c(p_2 - p_1)^2}$$

Donde:

n = Número por tratamiento.

$Z_{1-\alpha} = 1.645$ Valor normal con 5% de error tipo I

$Z_{1-\beta} = 0.842$ Valor normal con 20% de error tipo II

c = 1 Número pacientes con Rituximab/ Ciclofosfamida

$p_1 = 0.75$ Remisión de actividad renal por uso de rituximab en pacientes con nefritis lúpica.²³

$p_2 = 0.92$ Remisión de actividad renal por uso de ciclofosfamida en pacientes con nefritis lúpica.²³

$p = 0.835$ Remisión promedio con los tratamientos $(P_1 + c.P_2)/(c+1)$

Sustituyendo, se tiene:

$$n = \frac{[1.645\sqrt{2 * 0.835(1 - 0.835)} + 0.842\sqrt{0.75(1 - 0.75) + 0.92(1 - 0.92)}]^2}{(0.92 - 0.75)^2}$$

n = 58 pacientes/ tratamiento

7.4 Definición operacional de variables

- Tratamiento específico de nefritis lúpica clase III-VI: terapia inmunosupresora de inducción para pacientes con diagnóstico de nefritis lúpica activa, con el fin de detener el deterioro de la función renal, incluye 2 fármacos: rituximab (1 gramo endovenoso días 1 y 15 cada 6 meses) o ciclofosfamida (1 gramo endovenoso mensual).
- Nefritis lúpica clase III-VI: afectación grave de la arquitectura y función renal en un paciente con lupus eritematoso sistémico, diagnosticada mediante biopsia renal

7.5 Operacionalización de variables:

VARIABLE	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADORES	ÍNDICES
DEPENDIENTES Remisión de enfermedad	Cualitativa	Nominal	Score SLEDAI	Puntaje 0: remisión Puntaje ≥ 1 : actividad
Reacciones adversas	Cualitativa	Nominal	Náuseas, vómitos, dispepsia, caída de pelo, infecciones intercurrentes, leucopenia, anemia, trombocitopenia, hematuria, hemorragia digestiva, infertilidad, hipotensión, neumonitis, shock anafiláctico, rash cutáneo o neoplasias malignas, síndrome pseudogripal	Si No
Dosis de corticoides requerida	Cuantitativa	De razón	Dosis usadas durante 6 meses	mg/día
Grado de adherencia	Cualitativa	Nominal	Número de dosis cumplidas: RTX: 4 dosis en 6 meses CYC: 6 dosis en 6 meses	Total Parcial
INDEPENDIENTE Tratamiento para nefritis lúpica clase III-VI	Cualitativa	Nominal	Rituximab (RTX) Ciclofosfamida (CYC)	Dosis de RTX: 1 g EV días 1 y 15 cada 6 meses Dosis de CYC: 1 g EV mensual

INTERVINIENTES				
Sexo	Cualitativa	Nominal	Fenotipo	Hombre Mujer
Edad	Cualitativa	Nominal	Fecha de nacimiento	Años

7.6 Procedimientos y técnicas:

- Se procederá a revisar 116 historias clínicas (58 pacientes con nefritis lúpica que fueron tratados con rituximab y 58 pacientes con nefritis lúpica tratados con ciclofosfamida (todos ellos con clases III-VI) mediante muestreo por grupos.
- El tiempo calculado para llegar a la revisión de 116 historias clínicas es de 6 meses aproximadamente.
- A todos los pacientes del estudio se les calculará score de actividad SLEDAI-2K (ANEXO 2) a partir de los datos obtenidos de la historia clínica. Dicho cálculo se realizará antes de iniciar el tratamiento y a los 6 meses de continuar el tratamiento.
- A su vez se tomarán datos de la historia clínica como sexo, edad, presencia de reacciones adversas, dosis usadas de corticoides durante los 6 meses y grado de cumplimiento de la terapia indicada durante los 6 meses de seguimiento. Todos estos datos se anotarán en una hoja prediseñada para el estudio (ANEXO 1).
- Se obtendrá un permiso y consentimiento por escrito al comité de ética local para ejecutar el trabajo.

7.7 Plan de análisis y datos

Los datos registrados serán procesados empleando IBM SPS 26, y serán presentados en tablas de frecuencias de las variables dependientes y los tratamientos en estudio. La edad de los pacientes será reportada con la media y desviación estándar.

Los tratamientos serán en cuanto a su eficacia (remisión de la enfermedad) y seguridad (reacciones adversas y grado de adherencia) empleando el test Z de comparación de proporciones. Además, se empleará el análisis de regresión logística, cuyo efecto será ajustado por las variables intervinientes sexo y edad de los pacientes.

En cuanto a las dosis usadas de corticoides se empleará el análisis de varianza para comparar los tratamientos.

La significancia será considerada al 5%.

7.8 Aspectos éticos

Se solicitará la autorización institucional para ejecución de trabajos observacionales al comité de investigación y ética local del hospital Víctor Lazarte Echegaray (ANEXO 4), respetándose los aspectos éticos que correspondan.

8 PRESUPUESTO:

NATURALEZA DEL GASTO	DESCRIPCIÓN	CANTIDAD	PRECIO UNITARIO (SOLES)	PRECIO TOTAL (SOLES)
BIENES				
1.4.4.002	Papel Bond A4 80 g	5 paquetes estándar	10	50
1.4.4.002	Lapiceros	10	1	10
1.4.4.002	Correctores	2	5	15
1.4.4.002	Resaltadores	5	5	25
1.4.4.002	Memoria USB 32 gigas	1	50	50
1.4.4.002	Archivadores	5	10	50
1.4.4.002	Grapas	1 caja	10	10
1.4.4.002	Perforador	1	10	10
SERVICIOS				
1.5.3.003	Movilidad	100	1	100
1.5.6.014	Empastados	10	12	120
1.5.6.004	Fotocopias	300	0.10	30
1.5.6.023	Asesoría por Estadístico	1	500	500
TOTAL: S/. 920				

9 CRONOGRAMA:

ACTIVIDADES	PERSONAS RESPONSABLES	TIEMPO (EN MESES)															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		
1	Preparación del proyecto	Investigador y asesor	x														
2	Recolección de datos	Investigador		x	x	x	x	x	x								
3	Evaluación de eficacia	Investigador								x	x	x	x	x	x		
4	Procesamiento de datos	Investigador															x
5	Análisis de datos	Investigador y estadístico															x
6	Elaboración del informe final	Investigador y asesor															x

10 LIMITACIONES:

El proyecto estudiará eficacia de 2 fármacos, uno de ellos (Rituximab) tiene restricción de uso, además se tomarán a todos los pacientes con nefritis lúpica que requieren tratamiento agresivo con rituximab o ciclofosfamida para agrandar la muestra.

11 REFERENCIAS

1. Guyatt H, Oxman D, Visit E, et al. GRADE: an emerging consensus on the qualification of the quality of the evidence and the strength of the recommendations. *BMJ* 2018; 336: 924-6.
2. Tang X, Huan P, Deng W, et al. Clinical and serological correlations and autoantibody groups in systemic lupus erythematosus: a systematic retrospective review of 917 patients in popular southern China. *Medicine* 2013; 89: 62 - 7. doi: 10.1097 / MD.0b013e3181cb449c.
3. Ward MB. Hospital experience and mortality in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2017; 42: 891-8. doi: 10.1002 / 1529-0131 (199905) 42: 5 & lt; 891: AID-ANR7 & gt; 3.0.CO; 2-B.

4. Conti F, Ceccarelli F, Perricone C, et al. Chronic damage in systemic lupus erythematosus is caused by outbreaks, glucocorticoids, and antiphospholipid autoantibodies: results of a large monocentric cohort. *Lupus* 2016; 25: 719-26. doi: 10.1177 / 0961203315627199.
5. Wening J, D'Agati VP. A classification of primary glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 2014; 15: 245-50.
6. Uhlig KL, Mcleod AD, Craig JX, et al. Classification of evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology. A Kidney Disease Position Statement: Improving Overall Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2016; 70: 2056-65.
7. Ugarte-Gil MF, Acevedo-Vásquez ED, Alarcón GS, et al. The number of patient outbreaks has large impacts on the accumulation of progressive damage in systemic lupus erythematosus: data from a Latin American multi-ethnic cohort. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1019 - 23. doi: 10.1136 / annrheumdis-2013-204620.
8. Fine M, Ziegenbein N, Petri P, et al. A prospective study of protein excretion using timed urine collections at short intervals in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int* 2015; 76: 1284-9.
9. Grootcholten CS, Bajena EM, Florquine SB, et al. An interobserver agreement for scoring the histopathological characteristics and classification of nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 23: 222-32.
10. Daleboudts AZ, Bajena IM, Goemaeres NN, et al. The clinical and therapeutic relevance of a repeated biopsy in outbreaks of nephritis due to systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 24: 3710-7.
11. Bertias GL, Loanidis JP, Boletise JG, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic lupus erythematosus. Report of a working group of the EULAR Standing Committee for international and multicenter clinical studies, including therapeutics and long-term prognosis. *Ann Rheum Dis* 2016; 67: 195-205. doi: 10.1136 / ard.2007.07036.
12. Gladman DH, Urowitzp MH, Ramadan PT, et al. Accumulation of organ damage at the renal level over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2013; 30: 1956-9.
13. Gordon CP, Jayne DP, Puseys CA, et al. European consensus statement on the terminology used in the treatment of active lupus glomerulonephritis. 2009; 18: 257-65.
14. Flyp MF, Tanni CR, Aringerer MD, et al. Recommendations of the European League Against Rheumatism (EULAR) for the close follow-up of patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in multinational observational studies. *Ann Rheum Dis* 2013; 69: 1 270-77. Doi: 10.1136 / ard.2009.117200.

15. Van Volinhoven RR, Voskuyla AG, Bertssias GY, et al. A general framework for referral in the LES: consensus findings of a large international working group on definitions of referral in the LES (DORIS) and new proposals. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 554-61. doi: 10.1136 / annrheumdis-2016-209519.
16. Dall'Era MD, Tanks MG, Smillek DE, et al. Predictors of long-term renal outcomes in randomized clinical trials of lupus nephritis: lessons learned from the future Euro-Lupus nephritis cohort. *Rheumatol Arthritis* 2015; 67: 1309-17. doi: 10.1002 / art.39026.
17. Toumaz ZX, Urowitpz MA, Ibañez Y, et al. Recovery time from persistent proteinuria in patients with lupus nephritis receiving standard treatment. *J Rheumatol* 2014; 41: 689-99. doi: 10.3899 / jrheum.130005.
18. Faurouchou ME, Dreyers LR, Kamperis UD, et al. Long-term mortality and result of accumulated kidney damage in a cohort of 100 patients with lupus nephritis. *Arthritis Care Res* 2010; 62: 877-85.
19. Medina Quiñones FO, Ramos Merino LA, Ruiz Sada GY, et al. Analysis of complete renal remission in patients with systemic lupus erythematosus over a long period of 32 years. *Arthritis Care Res* 2016; 68: 980-8. doi: 10.1002 / acr.22774.
20. Ugarte-Gil MF, Wojdyla DK, Pons-Estel GJ, et al. Remission and low disease activity status (LDAS) protect patients with systemic lupus erythematosus from the occurrence of long-term harm: data from a multi-ethnic and multinational Latin American cohort of Latin American lupus (GLADEL). *Ann Rheu Dis* 2017; 76: 2070-5. doi: 10.1136 / annrheumdis-2017-211814.
21. Fanouriakis AA, Kostopoulou MO, Alumno AU, Aringer MA, Bajena IK., Boletis JE, Boumpaz DT. 2019 update of EULAR recommendations for treatment in patients with systemic lupus erythematosus. *Annals of Rheumatic Diseases* 2019. 215089. doi: 10.1136 / annrheumdis-2019-215089.
22. Moroni GG, Gallelliz BH, Sinicius RA, Romano Ward GU, Sinigagliani LN and Mesa PG. Rituximab compared with oral cyclophosphamide for the treatment of relapses of proliferative and active lupus nephritis: a 12-year observational clinical study. *Annals of Rheumatic Diseases* 2012. 71 (10), 1749-1767. doi: 10.1136 / annrheumdis-2012-201442.
23. Goswami KP, Sircani GY, Sitte HV, Ghoshta AB. and Ghoshp PF. Cyclophosphamide versus mycophenolate versus rituximab for an attempt to induce remission in patients with lupus nephritis. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology* 2018. doi: 10.1097 / rhu.0000000000000760.

24. Zhou JH, Tao MJ, Jin LO, Sheng JX, Li ZF, Peng HV, Xu LC, Yuan H. Efficacy and safety of commonly used therapeutic drugs for refractory nephritis in patients with systemic lupus erythematosus: an extensive meta-analysis of net. *Exp Ther Med*. 2020 Jan; 19 (1): 666-675. doi: 10.3892 / etm. 2019.8257.
25. Raffiotta FH, Trezzi BH, Gigliotti ET, Mezzina NF, De los Santos NF, Sinico Lucca AR. Rituximab pulses versus mycophenolate and cyclophosphamide for induction therapy of active lupus nephritis: a prospective observational clinical study. *Rheumatology* 2014, 53 (9), 1575-1579. doi: 10.1093 / rheumatology / ket462.
26. Zhongh ZK, Li HU, Zhong HV, and Zhou TG. Clinical efficacy and safety of an anti CD20 rituximab in active lupus nephritis with established damage. Design, development and therapies of new drugs. 2019, volume 13, 846–859. doi: 10.2147 / dddt. s195113.
27. Rovin VH, Furie RU, Lanitis KT, Looney TJ, Fervenza Agrov FC, Sánchez Guerrero JP. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: evaluation of lupus nephritis with a long-term study of rituximab. *Arthritis and Rheumatism* 2012, 64 (4), 1218-1231. doi: 10.1002 / art.34359.
28. Rivera FL, López Gómez JH, Pérez García RA. Clinical and pathological correlations of kidney disease in autoimmune diseases in Spain. *Kidney Int* 2014; 66: 903-12.
29. Weening JJ et al. The classification of all glomerulopathies in systemic lupus erythematosus reviewed in depth. *Kidney* 2014. *Int*. 65, 526-535.
30. Allison SJ. Systemic lupus erythematosus nephritis: multi-objective induction therapy for patients with lupus nephritis. *Nat. Rev. Nephrol* 2015. 11-13.
31. Working group of the International Network for Berger's Disease (IgA Nephropathy) and the Renal Pathology Society et al. The clinicopathological classification of kidney disease by the University of Oxford due to IgA is valid for both children and adults. *Kidney* 2013. *Int*. 77, 927–929.
32. Hill GS, Delahousse KP, Nochy DD et al. Lupus nephritis class IV versus class VI: clinical and pathological differences that suggest a different pathogenesis in the disease. *Kidney Int* 2015; 68: 2289-99.
33. Cozapi KP, Dolley MA, Pendergraft WF. Comparison and evaluation of the various response criteria to lupus nephritis treatment in lupus activity indices and randomized clinical trials. *Arthritis* 2015. *Res. El r*. 17, 110.
34. Wanx YH, Yu Xi FJ, Song DK, Wang SX and Zhao MK. Active and differentiated involvement of podocytes in lupus nephritis based on the ISN / RPS 2003 system: a large single-center cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2014. 53, 1256–67.

35. Yung SH. et al. The anti-dsDNA antibody induces the secretion of soluble fibronectin by the proximal renal tubular epithelial cells and the consequent increase in the synthesis of TGF beta1 and collagen. New finding of pathogenic importance. *Autoimmun* 2015. 58, 113–17.

ANEXO 1

FICHA DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: “EFICACIA DE RITUXIMAB COMPARADO CON CICLOFOSFAMIDA COMO TRATAMIENTO ESPECÍFICO EN PACIENTES CON NEFRITIS LÚPICA. HOSPITAL VÍCTOR LAZARTE ECHEGARAY. TRUJILLO, PERÚ”

DATOS GENERALES		
Fecha de llenado:		
Nombre:		Edad:
Sexo:	HC:	TE LES:
Compromisos de LES:		
Exámenes que sirvieron para diagnosticar Nefritis Lúpica:		
Cuadro clínico actual (rash malar, fiebre, artralgias, serositis, úlceras orales, cefalea, orina espumosa, etc):		
PRIMERA EVALUACIÓN (1er MES)		
Puntaje SLEDAI-2K antes de iniciar tratamiento:		
Fármaco usado:	CICLOFOSFAMIDA ()	RITUXIMAB ()
Dosis de corticoide que usa antes de iniciar tratamiento:		
SEGUNDA EVALUACIÓN (6to MES)		
Puntaje SLEDAI-2K al finalizar 6 meses de tratamiento:		
Dosis de corticoide que usa actualmente:		
Dosis de corticoide que usa al culminar 6 meses de tratamiento:		
Cumplimiento de todas las dosis (6 dosis de CYC, 4 dosis de RTX): TODAS () PARCIALMENTE ()		
Si fue parcial cuantas dosis usó?		
Reacciones adversas que se presentaron en los 6 meses (seguridad del tto):		

ANEXO 2

SCORE DE ACTIVIDAD PARA LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO SLEDAI-2K

PESO	VARIABLE	DEFINICIÓN
8	Convulsiones	De inicio reciente. Excluir causa metabólica, infecciosa o drogas.
8	Psicosis	Capacidad alterada de funcionar en actividad normal debido a la perturbación severa en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, marcada pérdida de asociaciones, contenido de pensamiento empobrecido, marcado pensamiento ilógico, extraño, desorganizado o comportamiento catatónico. Excluidos uremia y causado por drogas.
8	Síndrome orgánico cerebral	Función mental alterada con orientación deteriorada, memoria u otra función de inteligencia, con un rápido inicio de características clínicas fluctuantes. Incluye obnubilación de la conciencia con disminución de la capacidad para enfocar, y la incapacidad para mantener la atención al medio ambiente, además de al menos dos de los siguientes: alteraciones de percepción, discurso incoherente, insomnio o somnolencia durante el día, o el aumento o disminución de la actividad psicomotora. Excluir causas metabólicas, infecciosas o drogas.
8	Trastorno visual	Cambios de retinianos del LES. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados importantes o hemorragias en coroides, o neuritis óptica. Excluir la hipertensión, infección, o drogas.
8	Trastorno de nervios craneanos	Inicio de neuropatía sensitiva o motora que involucra nervios craneanos. Incluye vértigo debido a Lupus.
8	Cefalea por lupus	Cefalea persistente severa: puede ser migrañosa, pero que NO RESPONDE a analgésicos narcóticos.
8	Accidente cerebrovascular	De inicio reciente. Excluir arteriosclerosis
8	Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos sensibles en dedos, infarto, hemorragias en astilla, o una biopsia o angiograma de vasculitis
4	Artritis	Más de 2 articulaciones con dolor y signos de inflamación (es decir, hipersensibilidad, tumefacción o derrame).
4	Miositis	Debilidad en músculos proximales, asociado a creatinfosfoquinasa elevada/aldolasa o cambios en el electromiograma o una biopsia que muestre miositis.
4	Cilindros urinarios	Cilindros granulares o eritrocíticos
4	Hematuria	> 5 glóbulos rojos/campo. Excluir cálculos, infección u otras causas.
4	Proteinuria	> 0,5 g/24 horas. De reciente aparición o aumento de más de 0,5 g/24 horas.
4	Piuria	> 5 glóbulos blancos/campo. Excluir infección.
2	Rash	De reciente aparición o recurrencia de tipo inflamatorio.
2	Alopecia	De reciente aparición o recurrencia anormal, parcheada o difusa del cabello.
2	Úlceras mucosas	De reciente aparición o recurrencia oral o nasal
2	Pleuresía	Dolor torácico pleurítico con frote pleural o derrame o engrosamiento pleural.
2	Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos 1 de los siguientes: frote, derrame, o confirmación por electrocardiograma.
2	Hipocomplementemia	Disminución CH50, C3, C4 o por debajo del límite inferior de la normalidad para las pruebas de laboratorio.
2	Actividad del DNA	>25% mediante prueba de Farr o por encima del rango normal para las pruebas de laboratorio.
1	Fiebre	> 38°C. Excluir causa infecciosa
1	Trombocitopenia	<100.000 plaquetas/mm ³
1	Leucopenia	<3.000 células/mm ³ glóbulos blancos. Excluir causado por drogas.

PUNTAJE TOTAL:.....

REMISIÓN: 0 puntos	ACTIVIDAD BAJA: 1-6 puntos
ACTIVIDAD MODERADA: 7-12 puntos	ACTIVIDAD SEVERA: 13 a más puntos

ANEXO 3

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo.....con
DNI he mantenido comunicación con el Dr. JORGE FERRADAS SOLAR. Mi
persona padece de Lupus Eritematoso Sistémico con afectación renal y he sido informado acerca
del trabajo de investigación titulado **“EFICACIA Y SEGURIDAD DE RITUXIMAB COMPARADO CON
CICLOFOSFAMIDA COMO TRATAMIENTO ESPECÍFICO EN PACIENTES CON NEFRITIS LÚPICA.
HOSPITAL VÍCTOR LAZARTE ECHEGARAY. TRUJILLO, PERÚ”**.

También he sido informado de la efectividad de ambos medicamentos en la enfermedad que
padezco. Seré tratado con Ciclofosfamida o Rituximab en base al criterio del médico y evaluado en
forma conveniente.

Doy mi consentimiento para poder ser parte de este estudio clínico.

Firma

Trujillo Fecha.....

ANEXO 4

**Solicito: Permiso para aprobación y
ejecución de proyecto de tesis**

Señor Presidente del Comité de Ética e Investigación del Hospital Víctor Lazarte EcheGARAY

Presente.

Yo, **Jorge Ferradas Solar**, médico residente de 3° año de Nefrología del Hospital Víctor Lazarte EcheGARAY, ante usted me presento y expongo:

Que siendo necesario ejecutar mi proyecto de Tesis **DE TIPO OBSERVACIONAL** denominado **“EFICACIA Y SEGURIDAD DE RITUXIMAB COMPARADO CON CICLOFOSFAMIDA COMO TRATAMIENTO ESPECÍFICO EN PACIENTES CON NEFRITIS LÚPICA. HOSPITAL VÍCTOR LAZARTE ECHEGARAY. TRUJILLO, PERÚ”**, solicito a su despacho de Ética e Investigación otorgar el permiso para ejecutar dicho trabajo en sala de emergencias del Hospital Lazarte de Trujillo.

Es justicia que espero alcanzar.

Firma

Trujillo Fecha.....