



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE RESIDENTADO MÉDICO Y ESPECIALIZACIÓN

Terapia multitarget versus terapia convencional como tratamiento de inducción en pacientes con nefritis lúpica en un Hospital del Seguro Social entre los años 2021 y 2022, Lima – Perú

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Nefrología

AUTOR

Palacios Cuervo, Fernando André
(ORCID; 0000 – 0001 – 6988 - 8691)

ASESOR

Rodríguez Mori, Juan Enrique
(ORCID; 0000 – 0002 – 9794 - 0327)

Lima, Perú

2023

Metadatos Complementarios

Datos de autor

Palacios Cuervo, Fernando André

Tipo de documento de identidad del AUTOR: DNI

Número de documento de identidad del AUTOR: 46185957

Datos de asesor

Rodríguez Mori, Juan Enrique

Tipo de documento de identidad del ASESOR: DNI

Número de documento de identidad del ASESOR: 06776496

Datos del Comité de la Especialidad

PRESIDENTE: Castillo Velarde, Edwin Rolando

DNI: 41218456

Orcid: 0000 – 0001 – 7532 - 1237

SECRETARIO: Jara Condori, Obert José

DNI: 22081211

Orcid: 0000 – 0001 – 7785 - 3691

VOCAL: Córdova Villafuerte, Natalie Leonor

DNI: 41371410

Orcid: 0000 – 0003 – 0855 - 5900

Datos de la investigación

Campo del conocimiento OCDE: 3.02.20

Código del Programa: 912649

DEDICATORIA

Dedico este manuscrito a mis padres por la paciencia y soporte que me dieron durante mi educación.

A mis maestros, por las enseñanzas impartidas; y a la institución, EsSalud, por su compromiso incansable para mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

INDICE

DEDICATORIA	3
INDICE	4
CAPITULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
1.1. Descripción de la realidad problemática	6
1.2. Formulación del problema	6
1.3. Objetivos	6
1.3.1. Objetivo General	6
1.3.2. Objetivos específicos	6
1.4. Justificación	7
1.5. Limitaciones	7
1.6. Viabilidad	8
CAPITULO II: MARCO TEÓRICO	9
2.1. Antecedentes de la investigación	9
2.2. Bases teóricas	11
2.3. Definiciones conceptuales	13
2.4. Hipótesis	14
2.4.1. Hipótesis general	14
2.4.2. Hipótesis específica	15
CAPITULO III: METODOLOGÍA	16
3.1. Diseño de estudio	16
3.1.1. Tipo de estudio	16
3.1.2. Diseño de Investigación	16
3.2. Población y muestra	16
3.2.1. Población	16
3.2.2. Criterios de Inclusión	17
3.2.3. Criterios de exclusión	18
3.2.3. Selección de la muestra	19
3.3. Operacionalización de variables	20
3.4. Técnicas de recolección de datos e instrumentos	27
3.5. Técnicas para el procesamiento de la información	29
3.6 Aspectos éticos	29
CAPITULO IV: RECURSOS Y CRONOGRAMA	31
4.1 Recursos	31

4.2 Cronograma	31
4.3 Presupuesto	32
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	33
ANEXOS	38

CAPITULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1. Descripción de la realidad problemática

A pesar de los múltiples avances en la terapéutica para la nefritis lúpica (NL), en la actualidad existen bajas tasas de remisión en la terapia de inducción, lo que promueve a una enfermedad renal crónica (ERC) terminal, además de representar un mayor riesgo de muerte en general.^{1,2} Este riesgo se ha mantenido sin cambios durante las últimas tres décadas.³ Debido a estos inconvenientes se formulan como principales objetivos en el manejo de la NL; conservar la función renal y disminuir la mortalidad. Además de, minimizar los eventos adversos relacionados con el tratamiento, disminuir los brotes por la nefropatía, y lograr una mejoría en la calidad de vida.³

1.2. Formulación del problema

¿Cuál es la diferencia de la terapia multitarget como inducción en comparación a los pulsos de ciclofosfamida (CYC) o micofenolato mofetilo (MMF) en pacientes con NL atendidos en un hospital del Seguro Social entre los años 2021 y 2022, Lima–Perú?

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo General

Comparar la terapia multitarget como tratamiento de inducción frente a la terapia convencional con pulsos de CYC o MMF en pacientes con NL en un hospital del Seguro Social entre los años 2021 y 2022, Lima–Perú.

1.3.2. Objetivos específicos

- Establecer un registro de pacientes con NL en un hospital del Seguro Social entre los años 2021 y 2022, Lima Perú.
- Describir las características clínico–histopatológicas de los pacientes con NL de acuerdo con su terapia de inducción.

- Determinar la presencia de eventos adversos más frecuentes en pacientes con NL que recibieron inducción con terapia multitarget en comparación a los pulsos de CYC o MMF.
- Identificar el pronóstico clínico a mediano plazo entre los pacientes con NL que recibieron inducción con terapia multitarget en comparación a los pulsos de CYC o MMF.
- Comparar la remisión completa y parcial entre los pacientes con NL que recibieron inducción con terapia multitarget en comparación a los pulsos de CYC o MMF.

1.4. Justificación

Alrededor del 50% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) cursan con NL. La mortalidad está directamente atribuible entre el 5–25% de los pacientes con NL proliferativa dentro de los primeros 5 años. Además, 10–30% de los pacientes con NL progresan a terapia de reemplazo renal.^{3,4}

Asimismo, se ha descrito que la presencia de NL otorga un factor de riesgo cardiovascular con un índice de riesgo nueve veces mayor en comparación con los pacientes con LES sin NL.⁵ Por tanto, una respuesta renal completa es crítica para preservar la función renal y atenuar la morbilidad cardiovascular asociada a la ERC.⁶ Debido a ello, en esta investigación se pretende demostrar que la terapia multitarget ofrece mejores tasas de remisión completa y global en comparación a otros esquemas con pulsos de CYC o MMF.

1.5. Limitaciones

- Este estudio se realizará en un solo hospital del Seguro Social de la región de Lima pudiendo encontrar sesgo de selección.
- Este estudio será realizado principalmente en población latinoamericana, por lo que se deberá ejecutar un estudio multicéntrico con diferentes tipos de etnias, y de diferentes niveles socioeconómicos para poder extrapolar los resultados.

- Puede presentarse demora en el diagnóstico, seguimiento y/o captación de los pacientes debido a la crisis pandémica por COVID–19, y al déficit de recursos (material y humano) en nuestra red del Seguro Social.
- Hasta la redacción del presente manuscrito no existe aún un registro previo de pacientes con NL publicado, por lo que se desconoce la población total con esta enfermedad.
- Este estudio tendrá un tiempo de seguimiento de solo 6 meses para poder valorar diferencia entre las terapias de inducción.

1.6. Viabilidad

El Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren es un centro hospitalario de alto nivel de complejidad médico quirúrgico que atiende aproximadamente a la tercera parte de la población del Seguro Social en EsSalud. El presente trabajo tendrá con la autorización ética del hospital para su desarrollo. El financiamiento del estudio estará a cargo del investigador principal.

CAPITULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes de la investigación

A pesar del tratamiento agresivo, aproximadamente el 60% de los pacientes nefritis lúpica (NL) no logran una remisión completa, obteniendo malos resultados a largo plazo. Además, del 27 al 66% de los pacientes con NL que están en remisión, presentan brotes posteriores. Por lo tanto, es de importancia obtener terapias más seguras que reduzcan la inflamación renal, consigan prevención de los brotes, y puedan preservar la función renal. En las últimas décadas, se han elaborado múltiples ensayos tratando de cumplir estos criterios.⁷

El régimen de ciclofosfamida (CYC) endovenosa en dosis altas, en combinación con glucocorticoides, se ha convertido en el manejo estándar para la NL proliferativa, debido a reconocidos ensayos realizados por un importante instituto de USA, demostrando la superioridad de la adición de CYC endovenosa al tratamiento con corticosteroides, sobre la CYC oral o en tratamiento solo con glucocorticoides.^{8,9}

Uno de los primeros ensayos publicados por Houssiau et al., comparó dos regímenes de CYC endovenosa a altas dosis (6 pulsos mensuales y 2 pulsos trimestrales) y dosis reducida (6 dosis de 500 mg cada 2 semanas). Los resultados se midieron al año con una mediana de 41 meses. Se evidenció que los 2 regímenes fueron igualmente efectivos para la inducción de la remisión a corto plazo (54% de remisión al año con bajas dosis, frente a 46% con altas dosis de CYC), así como la preservación renal a largo plazo. Se encontraron menos eventos adversos en el grupo de tratamiento a dosis bajas. Sin embargo, dentro de sus limitaciones, recalcaron que la población de estudio fue de 90 pacientes, de raza predominantemente blanca.⁹

Otros estudios resaltaron el uso de Micofenolato de Mofetilo (MMF) como fármaco más efectivo para alcanzar la remisión completa y potencialmente

menos tóxico que la CYC¹⁰⁻¹²; al mismo tiempo el Estudio ASPREVA respaldó al MMF como una terapia alternativa de inducción y mantenimiento para la NL.¹³ No obstante, hubo otros estudios reportando no detectar una tasa de respuesta renal significativamente diferente entre MMF y CYC para la inducción de NL.¹⁴ De esta manera, se ejecutó el estudio LUNAR, reportando que agregar rituximab a la terapia de inducción con MMF y glucocorticoides proporcionó una tasa de respuesta renal global más alta (56.9%) en comparación al placebo con el mismo régimen (45,8%). Sin embargo, no se encontró significancia estadística, según lo reportado por Rovin et al.⁶

De la misma forma, se identificaron otros objetivos de tratamiento, realizando ensayos controlados randomizados, consiguiendo que belimumab agregado a los regímenes estándar mejoró la respuesta renal con eficacia (43%) en comparación con placebo (32%). En el estudio, no se observaron eventos adversos diferentes a los expuestos en los ensayos anteriores con pacientes con Lupus Eritematoso sistémico (LES) que recibieron belimumab.^{7,15} No obstante, una de las limitaciones de este estudio fue la poca representatividad de la raza negra (14%) en su población de estudio.

Adicionalmente, el ensayo de fase 3 con voclosporina demostró una tasa de respuesta renal más altas a los seis meses y al año en pacientes tratados con inmunosupresión triple que incluía voclosporina, MMF y corticosteroides, en comparación con el grupo control tratado con placebo y el mismo régimen (32% y 41% vs 20% y 23%, respectivamente).¹⁶ Asimismo, se resalta el déficit de estudios costo–efectivos con estos fármacos (belimumab y voclosporina) en países en desarrollo, limitación principal para ser incluidos como terapia de primera línea.

Por último, siguiendo las recomendaciones EULAR 2019 para NL, se han publicado varios estudios sobre el uso de inhibidores de calcineurina para tratar la NL proliferativa, ya sea solos o en forma de terapia multitarget.¹⁷ Desde la primera publicación de esta terapia en población asiática predominantemente,

se demostró que la terapia multitarget (45.9%) demostró tener una adecuada remisión renal completa con respecto al régimen con CYC (25,6%), así como mejor incidencia en la respuesta renal en general durante la terapia de inducción (83,5% vs 63%).¹⁸ Del mismo modo, diversos estudios corroboraron que la inmunosupresión triple demostró una mayor reducción de la proteinuria y una latencia sostenida de la patología en pacientes con NL, además de ser generalmente bien tolerada.¹⁹⁻²¹ Hasta la fecha, existen pocos datos sobre regímenes inmunosupresores triples que contengan tacrolimus (TAC) para NL en población latinoamericana; en este contexto, se exhibe la necesidad de nuevos estudios en los que se pueda extrapolar los resultados antes expuestos con esta terapia.

2.2. Bases teóricas

Lupus eritematoso sistémico

Enfermedad sistémica caracterizada por la pérdida de la tolerancia inmunitaria, que principalmente afecta a las mujeres en edad fértil, población afroamericana y compromete múltiples órganos, uno de ellos, los riñones. Mantiene una prevalencia de 210 casos por cada 100 000 habitantes.²²

Nefritis lúpica

La NL es una manifestación severa del LES, y sus lesiones renales varían desde lesiones mínimas hasta esclerosis avanzada, que puede conducir a enfermedad renal crónica (ERC) en etapa terminal. Adicionalmente, la sola presencia del compromiso renal en los pacientes lúpicos es un factor de riesgo cardiovascular con un índice de riesgo nueve veces mayor en comparación con los pacientes con LES sin NL.⁵ Por tanto, la elección óptima del régimen inmunosupresor para NL debe estar dirigida según la gravedad y la clase histopatológica, siendo un punto crítico lograr una respuesta renal completa, preservar la función renal, y atenuar la morbimortalidad cardiovascular asociada con la ERC.⁶

Alrededor de la mitad de paciente con LES cursan con NL, y la mortalidad está directamente relacionada al 5–25% de los pacientes con NL proliferativa dentro

de los primeros 5 años. Además, entre el 10–30% de los pacientes con NL progresan a terapia de reemplazo renal.^{3,4}

En Perú, se realizó un estudio con revisión de más de 1200 biopsias renales de un periodo de 10 años, concluyendo que la NL es la glomerulopatía más común (30,2%), y que la epidemiología de esta enfermedad se modifica según el grupo étnico de la población estudiada.²³ Así también, como se evidencia en el estudio de cohorte GLADEL, realizado en Latinoamérica, resaltan que los pacientes con LES de raza mestiza no solo tienen mayor riesgo de presentar compromiso renal, sino también de presentarlo más tempranamente.²⁴

Uno de los principales predictores de la NL, es la reducción temprana de la proteinuria dentro de los primeros 12 meses de inicio del tratamiento. Tiene un marcador pronóstico valioso para un buen resultado a largo plazo, así como riesgo reducido de brotes de la nefropatía, ERC terminal y muerte.^{25–28} Es por esto que la reducción sustancial de la proteinuria en la etapa de inducción se ha convertido en un criterio de valoración establecida, objetiva y reproducible para evaluar las intervenciones terapéuticas futuras.

Consecuentemente, las guías de tratamiento de la NL recomiendan una reducción de la proteinuria de al menos un 50% a los 6 meses después de iniciar el tratamiento.¹⁷ El manejo de NL incluye dos fases, una fase de inducción, donde remite la enfermedad en aproximadamente 6 meses; para posteriormente continuar con la fase de mantenimiento para prevenir recaídas y sostener la remisión de la enfermedad. Sin embargo, se sabe el desafío que representa alcanzar estos objetivos de tratamiento con las opciones terapéuticas actuales, puesto que hasta el 60% de los pacientes no logran estos objetivos.⁷

Por tanto, existe una clara necesidad de esquemas más efectivos que induzcan una respuesta temprana a la terapia, e idealmente mantengan una reducción de los efectos adversos, así como la reducción del uso de corticoesteroides. Uno de los esquemas prometedores es la terapia multitarget, con MMF y TAC, que

asociado a los corticoides han demostrado ser superior al tratamiento convencional con CYC como terapia de inducción en población asiática, al demostrar mejores tasas de remisión completa y global, así como una respuesta más rápida en la remisión de la proteinuria y mejoría de la función renal.^{18,29,30}

2.3. Definiciones conceptuales

Lupus eritematoso sistémico

Enfermedad multisistémica autoinmunitaria crónica cuyo diagnóstico se debe a la presencia de anticuerpos antinucleares positivos a título $\geq 1/80$ en al menos una ocasión. Además de contar con una puntuación ≥ 10 (dentro de los 3 dominios inmunológicos y 7 clínicos). Además, para clasificar a un paciente con LES se requiere al menos un criterio clínico.²²

Nefritis lúpica

Es una glomerulonefritis que forma parte de las manifestaciones orgánicas más graves del LES. La biopsia renal es actualmente el estándar de oro para definir la patología subyacente al fenotipo clínico observado, como proteinuria y/o alteraciones del sedimento urinario, confirmando el diagnóstico de NL e identificando el subtipo en base a patrones histológicos.³¹

Terapia de inducción

Tiene como objetivo lograr una remisión rápida de la enfermedad inflamatoria aguda, requiriendo un diagnóstico oportuno, y el inicio temprano de la terapia inmunosupresora. Puesto que la demora de estos se asociaría con una baja supervivencia del paciente y de la función renal.³² La terapia de inducción generalmente comprende glucocorticoides combinados con CYC, MMF, o terapia multitarget como agentes de primera línea.³²

Terapia multitarget

Comprende la combinación de MMF, TAC y corticoesteroides para el tratamiento de inducción de NL.

Proteinuria 24 horas

Medición de la cantidad de proteínas en orina, en una muestra tomada desde la segunda micción en la mañana, hasta la primera micción del día siguiente. No debiendo realizarse cambios en la dieta, ni en la cantidad de consumo de agua diariamente.

Remisión renal completa

Al obtenerse proteinuria $\leq 0,8$ gr/día, y empeoramiento de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) menor del 20% del valor basal, o una TFGe ≥ 60 ml/min/1,73m².³²

Remisión renal parcial

Al obtenerse una reducción de la proteinuria $\geq 50\%$ del valor basal, y empeoramiento de la TFGe no mayor al 20% del valor basal.³²

Remisión renal global

Resultado de una remisión renal parcial y completa en el tiempo establecido.

2.4. Hipótesis

2.4.1. Hipótesis general

- Hi: La terapia multitarget como tratamiento de inducción demuestra mejores tasas de remisión completa y global en comparación a la terapia con pulsos de CYC o MMF en pacientes con NL atendidos en un hospital del Seguro Social entre los años 2021 y 2022, Lima–Perú.
- Ho: La terapia multitarget como tratamiento de inducción demuestra menores tasas de remisión completa y global en comparación a la terapia con pulsos de CYC o MMF en pacientes con NL atendidos en un hospital del Seguro Social entre los años 2021 y 2022, Lima–Perú.

2.4.2. Hipótesis específica

- Los pacientes con NL presentan diferentes características clínicas e histopatológicas de acuerdo a su terapia de inducción.
- Los pacientes con NL que recibieron inducción con terapia multitarget tuvieron menos efectos adversos en comparación con la terapia con pulsos de CYC o MMF.
- Existe mejor pronóstico clínico a mediano plazo entre los pacientes con NL que recibieron inducción con el uso de terapia multitarget en comparación a la terapia con pulsos de CYC o MMF.
- Existen mayores tasas de remisión completa y parcial en pacientes con NL que recibieron inducción con el uso de terapia multitarget en comparación a la terapia con pulsos de CYC o MMF.

CAPITULO III: METODOLOGÍA

3.1. Diseño de estudio

3.1.1. Tipo de estudio

Para responder a la pregunta planteada anteriormente, el presente trabajo utilizará un estudio observacional, analítico con proyección ambispectiva y de tipo longitudinal.

3.1.2. Diseño de Investigación

El presente estudio no tendrá intervención por parte del investigador por lo que será observacional. Será de tipo analítico debido a que buscará evaluar el efecto de tres terapias de inducción en pacientes con nefritis lúpica (NL). En tanto, revisará datos registrados en historias clínicas y a su vez, hará un seguimiento de los mismos durante seis meses después de iniciada la terapia, por lo que será de proyección ambispectiva y de tipo longitudinal.³³

3.2. Población y muestra

3.2.1. Población

Se utilizará la fórmula para el cálculo de una proporción en una población infinita con un nivel de confianza del 95%, una prevalencia de NL en Lima estimada en 30,2%, y un margen de error del 5% (Ver Figura 1). Estos datos se ingresarán al programa EPIDAT 3.1 donde se obtendrá una muestra estimada de 324 pacientes, los que serán atendidos en los consultorios externos de Nefrología del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren (HNASS) durante los años 2021 y 2022.

Proporción esperada:	30.200%
Nivel de confianza:	95.0%
Efecto de diseño:	1.0
Precisión (%)	Tamaño de muestra
-----	-----
5.000	324

Figura 1. Cálculo del tamaño muestral en EPIDAT 3.1.

3.2.2. Criterios de Inclusión

Criterios de inclusión para grupo T

- Pacientes con edades de 18 y 65 años atendidos en el lugar de estudio.
- Pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) según los criterios de clasificación.³⁴
- Pacientes con diagnóstico clínico y laboratorial de NL, comprobado y clasificado según los hallazgos histopatológicos.
- Presencia de NL clase III, IV, V, III + V, o IV + V en la biopsia renal según la última clasificación histopatológica.³⁵
- Pacientes que inicien inducción con terapia multitarget.³²
- Pacientes que entiendan y firmen el consentimiento informado.

Criterios de inclusión para grupo C

- Pacientes con edades de 18 y 65 años atendidos en el lugar de estudio.
- Pacientes con diagnóstico de LES según los criterios de clasificación.³⁴
- Pacientes con diagnóstico clínico y laboratorial de NL, comprobado y clasificado según los hallazgos histopatológicos.
- Presencia de NL clase III, IV, V, III + V, o IV + V en la biopsia renal, según la última clasificación histopatológica.³⁵
- Pacientes que inicien terapia de inducción con Ciclofosfamida (CYC).³²
- Pacientes que entiendan y firmen el consentimiento informado.

Criterios de inclusión para grupo M

- Pacientes con edades de 18 y 65 años atendidos en el lugar de estudio.
- Pacientes con diagnóstico de LES según los criterios de clasificación.³⁴
- Pacientes con diagnóstico clínico y laboratorial de NL, comprobado y clasificado según los hallazgos histopatológicos.
- Presencia de NL clase III, IV, V, III + V, o IV + V en la biopsia renal, según la última clasificación histopatológica.³⁵
- Pacientes que inicien terapia de inducción con Micofenolato de Mofetilo (MMF).³²

- Pacientes que entiendan y firmen el consentimiento informado.

3.2.3. Criterios de exclusión

Criterios exclusión para los grupos T, C y M

- Pacientes expuestos a inmunosupresores como CYC, MMF, Tacrolimus (TAC), rituximab, azatioprina o ciclosporina en los últimos 6 meses al inicio de su inducción.
- Pacientes con indicación de inicio de terapia de reemplazo renal al inicio del estudio o diagnóstico de LES medicamentoso.
- Pacientes que hayan iniciado terapia con plasmaféresis en los últimos 3 meses previos al estudio.
- Pacientes con resultados alterados de función hepática, glucosa o dislipidemia previo al estudio.
- Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los agentes inmunosupresores.
- Historia de enfermedad actual por infección activa por Virus de Hepatitis B, Virus de Hepatitis C, Tuberculosis pulmonar, infección por Citomegalovirus, infección fúngica, o infección por VIH, úlcera péptica activa no curada, desnutrición (IMC $\leq 18,5$ kg/m² o peso <50 kg) por al menos 3 meses antes del inicio del estudio.
- Otras comorbilidades activas tales como enfermedad cardiovascular severa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma con requerimiento de glucocorticoides, depleción de medula ósea no debida a la actividad del LES: recuento de glóbulos blancos 3×10^9 células/L o recuento de neutrófilos $<1,3 \times 10^9$ células/L o recuento de plaquetas $<50 \times 10^9$ células/L.
- Pacientes mujeres que estén embarazadas o en lactancia materna.
- Complicaciones potencialmente mortales como neuro lupus, hipertensión pulmonar grave o pacientes que requieran tratamiento con pulso de metilprednisolona debido a una recaída del LES.
- Presencia de otra patología subyacente en la biopsia renal como microangiopatía trombótica, podocitopatía lúpica, nefritis intersticial.

- Observación de algún incumplimiento o violación del protocolo bajo criterio de los investigadores.
- Pacientes que estén involucrados en otros estudios.

3.2.3. Selección de la muestra

Debido a que no se cuenta con un registro exacto de pacientes con diagnóstico de NL, se utilizará una muestra censal a fin de captar a todos los pacientes disponibles para esta investigación.

3.3. Operacionalización de variables

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE, RELACIÓN Y NATURALEZA	CATEGORÍA O UNIDAD
Esquema de inducción	Inicio de tratamiento.	Terapia elegida para el paciente con NL.	Nominal Politómica	Cualitativa	0= Terapia multitarget 1= CYC 2= MMF
Edad	Tiempo de vida.	Número de años del paciente con NL.	Razón	Cuantitativa	Años cumplidos
Sexo	Género orgánico.	Genero del paciente con NL.	Nominal Dicotómica	Cualitativa	0= Femenino 1= Masculino
Raza	Descendencia y grupo étnico.	Grupo étnico al que se identifica el paciente.	Nominal Politómica	Cualitativa	0= Mestizo 1= Blanco 2= Negro 3= Asiático 4= Otros

Hipertensión Arterial (HTA)	Presión arterial con valores mayores o igual de 130/80 mmHg. ³⁶	Antecedente de HTA documentado en el paciente con NL.	Nominal Dicotómica	Cualitativa	0= Si 1= No
Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)	Patología heterogénea, debido a una pérdida progresiva de la secreción adecuada de insulina. ³⁷	Antecedente de DM2 documentado en el paciente con NL.	Nominal Dicotómica	Cualitativa	0= Si 1= No
Dislipidemia	Trastorno de lípido en la sangre caracterizado por aumento del colesterol o triglicérido.	Antecedente de dislipidemia documentado en el paciente con NL.	Nominal Dicotómica	Cualitativa	0= Si 1= No
LES	Patología autoinmune.	Tiempo de enfermedad documentado en el paciente con NL.	Razón	Cuantitativa	Años cumplidos
Tasa de Filtración Glomerular	Cantidad de plasma filtrado por los glomérulos según la creatinina, edad, raza de	Estadaje de la ERC según la guía KDIGO. ⁴⁰	Intervalo	Cuantitativa	0= ≥ 90 mL/min/1,73m ² 1= ≥ 60 y < 90 mL/min/1,73m ²

estimada (TFGe)	acuerdo a la fórmula de CKD-EPI. ^{38,39}				2= ≥ 30 y < 60 mL/min/1,73 m ² 3= < 30 mL/min/1,73m ²
Clasificación histopatológica	Clasificación histopatológica NL según el último reporte de ISN/RPS 2018. ³⁵	Presencia de NL proliferativa según reporte de ISN/RPS 2018. ³⁵	Ordinal Politómica	Cualitativa	0= Clase III 1= Clase IV 2= Clase V 3= Clase III + V 4= Clase IV + V
Índice de actividad histológica	Índice de actividad histológica para NL según reporte de ISN/RPS 2018. ³⁵	Presencia de actividad histológica en las muestras de biopsias.	Intervalo	Cuantitativa	0= < 8 1= $\geq 8 - < 14$ 2= $\geq 14 - 24$
Índice de cronicidad histológica	Índice de cronicidad histológica para NL según reporte de ISN/RPS 2018. ³⁵	Presencia de cronicidad histológica en las muestras de biopsias.	Intervalo	Cuantitativa	0= < 3 1= $\geq 3 - < 7$ 2= $\geq 7 - 12$

<p>Presencia de tinción C4d</p>	<p>La proteína C4d forma parte del sistema del complemento. Su tinción glomerular por inmunofluorescencia en está relacionado a la actividad de la enfermedad, así como respuesta a tratamiento.⁴¹</p>	<p>Correlación de la intensidad de la IF con el tipo histológico en la NL.</p>	<p>Nominal Dicotómica</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>0 = Si 1 = No</p>
<p>Eventos adversos</p>	<p>Reacción adversa atribuibles a un medicamento en específico.</p>	<p>Descripción de todos los eventos adversos en el paciente.</p>	<p>Nominal Politómica</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>0= Infecciones 1= HTA 2= Dislipidemia 3= Otros 4= Ninguno</p>
<p>Proteinuria 24 horas basal a los 3 y 6 meses</p>	<p>Medición de proteínas en muestra de orina de 24 horas.</p>	<p>Nivel de proteínas en muestra de orina de 24 horas al inicio de la inducción a los 3 y</p>	<p>Razón</p>	<p>Cuantitativa</p>	<p>Nivel de proteinuria expresado en gramos/día</p>

		6 meses de seguimiento.			
Albumina sérica basal a los 3 y 6 meses	Proteína sérica más abundante utilizada para el transporte de otras proteínas, hormonas, fármacos, entre otros.	Nivel sérico de albumina basal a los 3 y 6 meses de seguimiento.	Razón	Cuantitativa	Nivel sérico expresado en gramos/litro
Creatinina sérica basal a los 3 y 6 meses	Producto final del metabolismo de la creatina.	Nivel sérico de creatinina basal a los 3 y 6 meses de seguimiento.	Razón	Cuantitativa	Nivel sérico expresado en mg/dL
Dosaje de anticuerpos Anti-dsDNA basal a los 3 y 6 meses	Anticuerpos específicos para el LES, reaccionan con ADN desnaturalizado.	Nivel sérico de anticuerpo Anti-dsDNA basal a los 3 y 6 meses de seguimiento.	Razón	Cuantitativa	Nivel sérico expresado en IU/mL
Dosaje de C3 sérico basal a los 3 y 6 meses	La proteína C3 es parte del sistema del complemento, su activación, implica la	Nivel sérico de C3 basal a los 3 y 6 meses de seguimiento.	Razón	Cuantitativa	Nivel sérico expresado en mg/dL

	formación de un proceso inflamatorio o infeccioso.				
Dosaje de C4 sérico basal a los 3 y 6 meses	La proteína C4 es parte del sistema del complemento, su activación, implica la formación de un proceso inflamatorio o infeccioso.	Nivel sérico de C4 basal a los 3 y 6 meses de seguimiento.	Razón	Cuantitativa	Nivel sérico expresado en mg/dL
Dosaje de hemoglobina basal a los 3 y 6 meses	Proteína más importante de los glóbulos rojos formada por una proteína del grupo hemo y una molécula de hierro.	Nivel sérico de hemoglobina basal a los 3 y 6 meses de seguimiento	Razón	Cuantitativa	Nivel sérico expresado en gr/dL
Dosaje de leucocitos basal a los 3 y 6 meses	Células formadas por la médula ósea que forman parte del sistema inmunitario.	Nivel sérico de leucocitos basal a los 3 y 6 meses de seguimiento	Razón	Cuantitativa	Nivel sérico expresado en $\times 10^3/\mu\text{L}$
Dosaje de plaquetas basal a los 3 y 6 meses	Células formadas por la médula ósea que forman parte del primer proceso para la coagulación.	Nivel sérico de plaquetas basal a los 3 y 6 meses de seguimiento	Razón	Cuantitativa	Nivel sérico expresado en $\times 10^3/\mu\text{L}$

Dosis sérica de TAC basal a los 3 y 6 meses	Es un inhibidor de la calcineurina usado principalmente como inmunosupresor.	Nivel sérico de TAC basal a los 3 y 6 meses de seguimiento de pacientes con remisión renal completa.	Razón	Cuantitativa	Nivel sérico expresado en $\mu\text{g/dL}$
Remisión renal completa	Proteinuria $\leq 0,8$ gr/día, y empeoramiento de la TFGe $< 20\%$ del valor basal, o una TFGe ≥ 60 ml/min/1,73m ² .	Proteinuria $\leq 0,8$ gr/día a los 6 meses de seguimiento	Nominal Dicotómica	Cualitativa	0 = Si 1 = No
Remisión renal parcial	Reducción de la proteinuria $\geq 50\%$ del valor basal, y empeoramiento de la TFGe $< 20\%$ del valor basal.	Reducción de la proteinuria $\geq 50\%$ a los 6 meses de seguimiento	Nominal Dicotómica	Cualitativa	0 = Si 1 = No

3.4. Técnicas de recolección de datos e instrumentos

Esta investigación necesitará de una ficha de recolección de datos como instrumento de estudio. Dicha ficha será validada mediante juicio de expertos antes de su aplicación. En tanto, el instrumento estará conformado en cinco segmentos principales que evaluarán los objetivos del estudio.

El esquema de inducción se registrará en el primer segmento de la ficha de recolección de datos. Los pacientes con diagnóstico reciente de NL recibirán pulsos de metilprednisolona, seguido del esquema de inducción elegido por cada médico tratante, ya sea con terapia multitarget conformado por MMF y TAC; o cualquiera de los otros esquemas con pulsos de CYC o MMF solamente, según se detalla:

- Pulsos de metilprednisolona: 0,25–0,50 g/día durante 1 a 3 días, luego se pasará a prednisona vía oral 0,6 mg/Kg/día por 4 semanas, luego se disminuirá la dosis progresivamente 5 mg cada 2 semanas, hasta llegar a ≤ 5 mg/día (dosis mínima), según la guía del IETSI 2021 para manejo de NL.³²
- Terapia multitarget: MMF 0,5–1 g/día VO + TAC 2–4 mg/día VO durante 6 meses, según la guía del IETSI 2021 para manejo de NL.³²
- CYC: Dosis bajas de 0,5 g cada 15 días por vía endovenosa hasta completar 6 dosis. Dosis altas de 0,5–1 g/m²/mes por vía endovenosa durante 6 meses, según la guía del IETSI 2021 para manejo de NL.³²
- MMF: 2–3 gr/día VO durante 6 meses, según la guía del IETSI 2021 para manejo de NL.³²

En el segundo segmento del instrumento se registrarán los datos clínicos e histopatológicos de los pacientes con NL. La información sobre las características clínicas incluirá información relacionada con la edad, sexo y raza

del paciente, así como el antecedente de enfermedad por HTA, DM2 o dislipidemia, el tiempo de enfermedad por LES y la TFGe. Las características histopatológicas incluirán información sobre la clasificación histopatológica, índice de actividad y cronicidad histológicas, además de la presencia de tinción para C4d.

Los eventos adversos según la terapia de inducción elegida serán notificados en el tercer segmento del instrumento. Asimismo, el pronóstico clínico se registrará en el cuarto segmento. Estos datos incluirán valores de laboratorio basales a los 3 y 6 meses iniciado la terapia de inducción. En este segmento se involucrarán los datos relacionados con la proteinuria 24 horas, albumina sérica, creatinina sérica, anticuerpos Anti-dsDNA, dosaje de C3 y C4 sérico, dosaje de hemoglobina, leucocitos y plaquetas, así como el dosaje sérico de TAC en el paciente con NL. La remisión renal completa y parcial estará detallada en el quinto segmento del instrumento.

Para la recolección de datos se seguirá un análisis documental como técnica de recopilación. Primero, se creará un registro de los pacientes diagnosticados con NL atendidos en el hospital de estudio. Para ello se verificará un adecuado régimen para completar los datos, según continúe el seguimiento de los pacientes. Luego, se observará el curso de la enfermedad registrado en las historias clínicas durante un periodo de 6 meses.

El seguimiento de la evolución clínica y laboratorial de los pacientes se realizará por consulta externa de Nefrología y Reumatología. Además, las muestras de biopsia renal serán procesadas y leídas bajo microscopía óptica e inmunofluorescencia en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Se creará un registro de los pacientes enlistados.

3.5. Técnicas para el procesamiento de la información

Los datos serán obtenidos por medio del sistema ESSI del Seguro Social, avalado por el comité de ética del HNASS. Esta información será ingresada a una base de datos de Microsoft Excel 2010 y se codificará.

Estadística descriptiva

Se presentarán las variables categóricas en frecuencia y porcentajes. Las variables numéricas serán presentadas como media y desviación estándar cuando presenten una distribución normal; por el contrario, si la distribución fuese anormal, se presentarán como mediana y rango intercuartil.

Estadística bivariada

Se usará la prueba de Chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher de acuerdo con el número de observaciones por categoría para la comparación de dos variables categóricas. Mientras que, para evaluar la comparación entre una variable categórica y una numérica se utilizarán la prueba *T* de Student o Anova.

Estadística multivariado

Se usará regresión logística múltiple. Las variables medidas en el análisis bivariado con valor de $p < 0,05$ entrarán al análisis de OR ajustado. Se verificará si se cumple con las asunciones del modelo.

Para todos los análisis estadísticos se utilizará el paquete estadístico STATA v11.0 (STATA Corp., Texas, US) con un nivel de significancia con $p < 0,05$.

3.6 Aspectos éticos

En esta investigación se buscará de comparar la terapia multitarget como terapia de inducción frente a los pulsos de CYC o MMF en pacientes con NL. Esta investigación requiere de previo consentimiento informado firmado, mostrando los propósitos del estudio y breve explicación sobre la confidencialidad de los datos brindados a cada paciente que desee formar parte.

Cabe resaltar que ningún seleccionado será obligado a participar. Todos los pacientes incluidos serán personas que decidan participar voluntariamente. Además, el no participar en el estudio no perjudicará en ningún momento al tratamiento y/o consulta externa de rutina programadas después de la negativa de los pacientes a ser incluidos en este estudio.

Los resultados de las tasas de remisión completa y global serán de manejo y conocimiento exclusivo del equipo investigador garantizando la confidencialidad. Ante un resultado adverso se brindará la asesoría personalizada cuidando la privacidad del paciente. El estudio se registrará de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Finalmente, el presente trabajo será sometido a la aprobación ética del HNASS.

CAPITULO IV: RECURSOS Y CRONOGRAMA

4.1 Recursos

RECURSOS	CANTIDAD
Recursos humanos	
Investigador	01 unidad
Asesor Metodológico	01 unidad
Asesor Médico Nefrólogo	01 unidad
Digitador capacitado	01 unidad
Recursos materiales	
Laptop con capacidad de almacenamiento de 500 GB	01 unidad
Software Stata v.11.0	01 unidad
Hojas Bond A4	05 paquetes
Servicios	
Transporte y comunicación	Por 12 meses
Alimentación	Por 18 meses

4.2 Cronograma

Cronograma de actividades a seguir hasta la publicación del artículo.

CRONOGRAMA	2021						2022					
	J	J	A	S	O	N	J	A	S	O	N	D
Planteamiento del problema de investigación												
Revisión Bibliográfica												
Selección de sede para estudio												
Selección de la población a estudiar												
Estimación de tamaño de población y muestra												
Elaboración de protocolo												
Correcciones finales del protocolo												
Envío de protocolo al Comité de Ética												
Captación de pacientes para su tratamiento												

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Menez SP, El Essawy B, Atta MG. Lupus Nephritis: Current Treatment Paradigm and Unmet Needs. *Rev Recent Clin Trials*. 2018;13(2):105-13.
2. Montigny PM, Houssiau FA. New Treatment Options in Lupus Nephritis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2022;70(1):11-9.
3. Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM. Risk of End-Stage Renal Disease in Patients with Lupus Nephritis, 1971-2015: A Systematic Review and Bayesian Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(6):1432-41.
4. Parikh S V., Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*. 2020;76(2):265-81.
5. Stojan G, Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(2):144-50.
6. 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 Rheum*. 2012;64(4):1215-26.
7. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med*. 2020;383(12):1117-28.
8. Boumpas DT, Austin HA, Balow JE, Vaughan EM, Yarboro CH, Klippel JH, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet*. 1992;340(8822):741-5.
9. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, De Ramon Garrido E, 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 Rheum*. 2002;46(8):2121-31.
10. Zhang H, Zhou M, Han X, Yang Y, Yu X. Mycophenolate mofetil in the treatment of Chinese patients with lupus nephritis: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(33):211-9.

11. Jiang YP, Zhao XX, Chen RR, Xu ZH, Wen CP, Yu J. Comparative efficacy and safety of mycophenolate mofetil and cyclophosphamide in the induction treatment of lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(38):223-8.
12. Zhu B, Chen N, Lin Y, Ren H, Zhang W, Wang WM, et al. Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(7):1933-42.
13. Sinclair A, Appel G, Dooley MA, Ginzler E, Isenberg D, Jayne D, et al. Mycophenolate mofetil as induction and maintenance therapy for lupus nephritis: Rationale and protocol for the randomized, controlled Aspreva Lupus Management Study (ALMS). *Lupus*. 2007;16(12):972-80.
14. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al. Mycophenolate Mofetil versus Cyclophosphamide for Induction Treatment of Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(5):1103-12.
15. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63(12):3918-30.
16. Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, Arriens C, Caster DJ, Romero-Diaz J, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet [Internet]*. mayo de 2021;397(10289):2070-80. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067362100578X>
17. 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. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736-45.
18. 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. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):18-26.
19. Yap DYH, Li PH, Tang C, So BYF, Kwan LPY, Chan GCW, et al. Long-

- Term Results of Triple Immunosuppression With Tacrolimus Added to Mycophenolate and Corticosteroids in the Treatment of Lupus Nephritis. *Kidney Int Reports*. 2022;7(3):516-25.
20. Tunncliffe DJ, Palmer SC, Henderson L, Masson P, Craig JC, Tong A, et al. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(6):18-20.
 21. Zhou T, Zhang X, Lin W, Lin S. Multitarget Therapy: An Effective and Safe Therapeutic Regimen for Lupus Nephritis. *J Pharm Pharm Sci*. 2019;22(1):365-75.
 22. Narváez J. Systemic lupus erythematosus. *Med Clin (Barc)*. 2020;155(11):494-501.
 23. Hurtado A, Escudero E, Stromquist CS, Urcia J, Hurtado ME, Gretch D, et al. Distinct patterns of glomerular disease in Lima, Peru. *Clin Nephrol*. 2000;53(5):325-32.
 24. Pons-Estel GJ, Catoggio LJ, Cardiel MH, Bonfa E, Caeiro F, Sato E, et al. Lupus in Latin-American patients: Lessons from the GLADEL cohort. *Lupus*. 2015;24(6):536-45.
 25. Braga FNHF, das Chagas Medeiros MM, Junior ABV, de Sousa Lima ME, Barros LCM, Pontes MX, et al. Proteinuria and serum creatinine after 12 months of treatment for lupus nephritis as predictors of long-term renal outcome: a case–control study. *Adv Rheumatol*. 2022;62(1):2-8.
 26. Ugolini-Lopes MR, Seguro LPC, Castro MXF, Daffre D, Lopes AC, Borba EF, et al. Early proteinuria response: A valid real-life situation predictor of long-term lupus renal outcome in an ethnically diverse group with severe biopsy-proven nephritis? *Lupus Sci Med*. 2017;4(1):1-6.
 27. Tamirou F, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Fiehn C, et al. Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):526-31.
 28. Dall'Era M, Cisternas MG, Smilek DE, Straub L, Houssiau FA, Cervera R, et al. Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: Lessons learned from the euro-lupus nephritis cohort. *Arthritis Rheumatol*.

- 2015;67(5):1305-13.
29. Deng J, Luo L, Zhu L, Xie H, Xie H. Multitarget therapy versus intravenous cyclophosphamide in the induction treatment of lupus nephritis: A metaanalysis of randomized controlled trials. *Turkish J Med Sci.* 2018;48(5):901-10.
 30. Bao H, Liu ZH, Xie HL, Hu WX, Zhang HT, Li LS. Successful treatment of class V+IV lupus nephritis with multitarget therapy. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(10):2001-10.
 31. Anders HJ, Saxena R, Zhao M hui, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Prim.* 2020;6(1):7-12.
 32. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento Farmacológico de Nefritis: versión corta. Lima: EsSalud; 2021. 31 p.
 33. Hernández-Sampieri R, Fernández-Collado C, Baptista-Lucio P. Metodología de la Investigación. 6.^a ed. Fernández-Collado C, Baptista-Lucio P, editores. Bogotá: Mc Graw Hill; 2014. 634 p.
 34. 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 Rheumatol.* 2019;71(9):1400-12.
 35. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int.* 2018;93(4):789-96.
 36. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Pr. Hypertension. junio de 2018;71(6):13-115.
 37. The American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care.*

- 2022;45(1):17-38.
38. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(6):1003-9.
 39. Khalid U Bin, Haroon ZH, Aamir M, Ain QU, Mansoor K, Jaffar SR. Comparison of estimated glomerular filtration rate with both serum creatinine and cystatin c (eGFRcr-cys) versus single analyte (eGFRcr or eGFRcys) using CKD-EPI and MDRD equations in tertiary care hospital settings. *J Coll Physicians Surg Pakistan.* 2020;30(7):701-6.
 40. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017;7(1):1-59.
 41. Ding Y, Yu X, Wu L, Tan Y, Qu Z, Yu F. The Spectrum of C4d Deposition in Renal Biopsies of Lupus Nephritis Patients. *Front Immunol.* 2021;12:8-9.

ANEXOS

ANEXO 1. MATRIZ DE CONSISTENCIA

PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLE E INDICADORES
<p>¿Cuál es la diferencia de la terapia multitarget como inducción en comparación a los pulsos de CYC o MMF en pacientes con NL atendidos en un hospital del Seguro Social entre los años 2021 y 2022, Lima-Perú?</p>	<p>GENERAL: Determinar la comparación de la terapia multitarget como tratamiento de inducción en comparación a los pulsos de CYC o MMF en pacientes con NL en un hospital del Seguro Social entre los años 2021 y 2022, Lima-Perú.</p> <p>ESPECÍFICOS OE1: Describir las características clínico-histopatológicas de los pacientes con NL de acuerdo a su terapia de inducción.</p>	<p>GENERAL: La terapia multitarget como tratamiento de inducción demuestra mejores tasas de remisión completa y global en comparación a la terapia con pulsos de CYC o MMF en pacientes con NL atendidos en un hospital del Seguro Social entre los años 2021 y 2022, Lima-Perú.</p> <p>ESPECÍFICAS HE1: Los pacientes con NL presentan diferentes características clínicas e histopatológicas de acuerdo a su terapia de inducción.</p>	<p>VARIABLE 1: ESQUEMA DE INDUCCIÓN INDICADORES:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia multitarget • Ciclofosfamida • Micofenolato mofetilo <p>VARIABLE 2: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS INDICADORES:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad • Sexo • Raza • HTA • DM2 • Dislipidemia • LES

	<p>OE2: Determinar la presencia de eventos adversos más frecuentes en pacientes con NL que recibieron inducción con terapia multitarget en comparación a los pulsos de CYC o MMF.</p> <p>OE3: Identificar el pronóstico clínico a mediano plazo entre los pacientes con NL que recibieron inducción con terapia multitarget en comparación a los pulsos de CYC o MMF.</p> <p>OE4: Comparar la remisión completa y parcial entre los pacientes con NL que recibieron inducción con terapia multitarget en comparación a los pulsos de CYC o MMF.</p>	<p>HE2: Los pacientes con NL que recibieron inducción con terapia multitarget tuvieron menos efectos adversos en comparación con la terapia con pulsos de CYC o MMF.</p> <p>HE3: Existe mejor pronóstico clínico a mediano plazo entre los pacientes con NL que recibieron inducción con el uso de terapia multitarget en comparación a la terapia con pulsos de CYC o MMF.</p> <p>HE4: Existen mayores tasas de remisión completa y parcial en pacientes con NL que recibieron inducción con el uso de terapia multitarget en comparación a la terapia con pulsos de CYC o MMF.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • TFGe • Clasificación histopatológica • Índice de actividad histológica • Índice de cronicidad histológica • Presencia de tinción C4d <p>VARIABLE 3: EVENTOS ADVERSOS INDICADORES:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Presencia <p>VARIABLE 4: PRONÓSTICO CLÍNICO INDICADORES:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proteinuria 24 horas basal a los 3 y 6 meses • Albumina sérica basal a los 3 y 6 meses • Creatinina sérica basal a los 3 y 6 meses • Anticuerpos Anti-dsDNA basal a los 3 y 6 meses • Dosaje de C3 sérico basal a los 3 y 6 meses
--	--	---	--

			<ul style="list-style-type: none"> • Dosaje de C4 sérico basal a los 3 y 6 meses • Dosaje de hemoglobina basal a los 3 y 6 meses • Dosaje de leucocitos basal a los 3 y 6 meses • Plaquetas basales a 3 y 6 meses • Dosis sérica de TAC basal a los 3 y 6 meses <p>VARIABLE 5: REMISIÓN</p> <p>INDICADORES:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remisión renal completa • Remisión renal parcial
--	--	--	--

ANEXO 2. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA DE RESIDENTADO MÉDICO Y ESPECIALIZACIÓN

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

SEGMENTO 1. ESQUEMA DE INDUCCIÓN

1. Tipo de esquema de inducción

- () Terapia multitarget
- () Ciclofosfamida
- () Micofenolato mofetilo

SEGMENTO 2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS

1. Edad

_____ años.

2. Sexo

- () Femenino
- () Masculino

3. Raza

- () Mestizo
- () Blanco
- () Negro
- () Asiático
- () Otros grupos étnicos

4. HTA

- () Si
- () No

5. DM2

- () Si
- () No

6. Dislipidemia

() Si

() No

7. Tiempo desde diagnóstico de LES

_____ años.

8. TFGe

() ≥ 90 mL/min/1,73m²

() ≥ 60 y < 90 mL/min/1,73m²

() ≥ 30 y < 60 mL/min/1,73 m²

() < 30 mL/min/1,73 m²

9. Clasificación histopatológica

() Clase III

() Clase IV

() Clase V

() Clase III + V

() Clase IV + V

10. Índice de actividad histológica

() < 8

() $\geq 8 - < 14$

() $\geq 14 - 24$

11. Índice de cronicidad histológica

() < 3

() $\geq 3 - < 7$

() $\geq 7 - 12$

12. Presencia de Tinción C4d positiva

() Si

() No

SEGMENTO 3. EVENTOS ADVERSOS

1. Presencia de eventos adversos

() Infecciones

() HTA

- () Otros
 () Ninguno

SEGMENTO 4. PRONÓSTICO CLÍNICO

DATOS DE LABORATORIO			MESES	
Valores séricos	Unidad de medida	Valor basal	3	6
Proteinuria 24 horas	gr/día			
Albúmina sérica	gr/L			
Creatinina sérica	mg/dL			
Anti-dsDNA	IU/mL			
C3 sérico	mg/dL			
C4 sérico	mg/dL			
Hemoglobina	gr/dL			
Leucocitos	$\times 10^3/\mu\text{L}$			
Plaquetas	$\times 10^3/\mu\text{L}$			
Dosaje de TAC	$\mu\text{g/dL}$			

SEGMENTO 5. REMISIÓN RENAL

1. Remisión renal completa

- () Si
 () No

2. Remisión renal parcial

- () Si
 () No

ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Mediante este consentimiento informado, el investigador principal del proyecto: “Comparación de la Terapia Multitarget como inducción en pacientes con nefritis lúpica en un hospital del Seguro Social entre los años 2021 y 2022”, me han expresado verbalmente el objetivo principal: Determinar la comparación de la Terapia Multitarget como inducción en comparación a los pulsos de Ciclofosfamida o Micofenolato en pacientes con nefritis lúpica en un hospital del Seguro Social entre los años 2021 y 2022.

Así como también, la recolección de mis datos personales puesto que será un estudio observacional sin intervención en la decisión del médico tratante, además de la duración, finalidad, criterios de inclusión y exclusión, posibles riesgos y beneficios del mismo. Por otro lado, me explicaron la posibilidad de abandonar el estudio en cualquier momento, sin tener repercusión alguna en la continuidad de mi tratamiento. En conocimiento de todo ello, y de las medidas que se adoptarán para la protección de los datos personales de los/las participantes según la normativa vigente.

Este proyecto de investigación está aprobado por el Comité de Ética del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren. El comité de ética es el encargado de velar por su vulnerabilidad y/o incomodidad al momento de participar en este trabajo.

Si usted siente alguna agresión, molestia y/o falta de profesionalismo, por favor comunicarse con el investigador Dr. Fernando Palacios Cuervo (fernandoandre4618@gmail.com), encargado de atender cualquier molestia o suceso que usted presente en el tiempo de la elaboración del proyecto. Muchas gracias por su participación.

Sr./Sra. _____ identificado/a con D.N.I. _____ en calidad de paciente OTORGO mi consentimiento para la participación de la actual investigación.

