

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA DE RESIDENTADO MEDICO Y ESPECIALIZACION



**RESPUESTA CLÍNICA AL TACROLIMUS Y MICOFENOLATO
EN EL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DE LA
NEFROPATÍA LÚPICA TIPOS IV Y V EN EL HOSPITAL
EDGARDO REBAGLIATI MARTINS EN LOS AÑOS
2017 A 2020**

**PROYECTO DE INVESTIGACION PARA OPTAR AL
TITULO DE ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA**

PRESENTADO POR MARIANA CECILIA SIFUENTES MORENO

ASESORA: Dra. ADELA DEL CARPIO

LIMA – PERÚ

2021

ÍNDICE

CAPÍTULO I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- 1. 1 Descripción de la realidad problemática
- 1. 2 Formulación del problema
- 1. 3 Objetivos
- 1. 4 Justificación
- 1. 5 Limitaciones
- 1. 6 Viabilidad

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

- 2. 1 Antecedentes de la investigación
- 2. 2 Bases teóricas
- 2. 3 Definiciones conceptuales

CAPÍTULO III. METODOLOGÍA

- 3. 1 Diseño
- 3. 2 Población y muestra
- 3. 3 Hipótesis
- 3. 4 Operacionalización de variables
- 3. 5 Técnicas de recolección de datos. Instrumentos
- 3. 6 Técnicas para el procesamiento de la información
- 3. 7 Aspectos éticos

CAPÍTULO IV. RECURSOS Y CRONOGRAMA

- 4. 1 Recursos
- 4. 2 Cronograma
- 4. 3 Presupuesto

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1. 1 Descripción de la realidad problemática

El lupus eritematoso sistémico (LES), es una de las enfermedades autoinmunes más prevalentes en el mundo. Las estimaciones más altas de incidencia y prevalencia de LES se encuentran en América del Norte (23,2 /100 000 personas-año (IC del 95%: 23,4, 24,0) y 241/100 000 personas (IC del 95%: 130, 352) respectivamente. Las incidencias más bajas de LES se notificaron en África y Ucrania (0,3 /100 000 personas-año. (1)

La enfermedad tiene un importante compromiso multiorgánico, causada por una respuesta autoinmune aberrante que lleva a la pérdida de la auto tolerancia causando inflamación y disfunción multiorgánica por diversos mecanismos (2). Afecta predominantemente a mujeres en edad fértil, con una relación mujer/hombre de 9/1. (3). Su debut es habitual entre la segunda y cuarta décadas de la vida, aunque se puede ver a cualquier edad. Aparece en todas las razas, pero es mas frecuente y severa en ciertas etnias como la raza negra, o en personas de origen hispano (4).

La patogenia del LES se caracteriza por la formación de auto anticuerpos y una mala regulación del medio inmunológico que conduce a una respuesta inflamatoria errónea. Este es el resultado de la interacción entre la susceptibilidad genética, los factores ambientales y la influencia hormonal. Los genes implicados desempeñan un papel en la autorregulación inmunitaria. Los auto anticuerpos y el estado inflamatorio indican cómo se inicia y se mantiene el proceso de la enfermedad a lo largo de su historia natural. (5)

El riñón se encuentra afectado entre el 30 y el 60% de los pacientes adultos con LES. Aproximadamente entre el 10 y el 20% de estos pacientes progresarán a enfermedad renal en etapa terminal, dentro de los 5 años posteriores al diagnóstico, mientras que el 40% de ellos desarrollarán enfermedad renal crónica no terminal (6).

Además, la nefropatía lúpica se desarrolla típicamente al principio del curso de la enfermedad, generalmente dentro de los primeros 6 a 36 meses, y puede

estar presente en el diagnóstico inicial. (7).

En cuanto a la fisiopatología, la nefritis lúpica consiste en la formación de complejos inmunes y activación de la vía del complemento clásico. Los auto anticuerpos circulantes se unen a nucleosomas intrarrenales y otros auto antígenos, lo que conduce a la activación local del complemento, lesión celular y posterior secreción de citocinas y quimiocinas.

El sitio de formación del complejo inmunológico determina las manifestaciones de la nefritis. Los isotipos de auto anticuerpos de lupus pueden localizarse en diferentes compartimentos dentro del glomérulo y da como resultado el tipo de lesión histopatológica, así como las alteraciones de la función glomerular. La formación de complejos inmunes en el mesangio induce glomerulonefritis mesangioproliferativa (nefritis lúpica clases I y II), que a menudo es leve y rara vez progresa a una enfermedad renal en etapa terminal. La formación de inmunocomplejos subendoteliales (clases de nefritis lúpica III y IV) causa obstrucción vascular por inflamación y coagulación de las células endoteliales, lo que conduce a una disminución de la tasa de filtración glomerular. La necrosis vascular y las roturas de la membrana basal glomerular promueven la hematuria, la formación de semilunas y, posteriormente, la glomeruloesclerosis. La formación de inmunocomplejos subepiteliales (nefritis lúpica membranosa de clase V) daña a los podocitos, lo que favorece la proteinuria masiva y la glomeruloesclerosis relacionada con la pérdida de podocitos. (8).

Los expertos recomiendan la biopsia renal en todos los pacientes no tratados previamente con evidencia clínica de nefritis lúpica activa (a menos que esté fuertemente contraindicado). La biopsia debe realizarse antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor, preferiblemente dentro del primer mes después del inicio de la enfermedad

Para la mayoría de los expertos, los criterios de realización de biopsia renal son: proteinuria mayor de 0,5 g / 24 h, pacientes con tasa de filtración glomerular (TFG) <30 ml / min sin proteinuria significativa, un sedimento activo. (9).

La biopsia renal permite clasificar las muestras de acuerdo con la clasificación actual de la Sociedad Internacional de Nefrología / Sociedad de Patología Renal (ISN / RPS) del año 2003 y definir índices de actividad y cronicidad. Las clases son (I, II, III, IV, V y VI). (9).

La clase I, mesangial mínima, tiene glomérulos normales por microscopía óptica y depósitos de inmunocomplejos mesangiales por microscopía de inmunofluorescencia. La glomerulonefritis mesangial proliferativa o clase II describe biopsias con depósitos mesangiales y proliferación evidente por microscopía óptica. Las clases III (focales) y IV (difusas) se definen por cicatrices glomerulares y / o lesiones proliferativas, necrotizantes y semilunas, que afectan <50% (III) o > 50% (IV) de los glomérulos. Estas lesiones se especifican como activas (A), crónicas (C) o ambas (A / C). Además, la clase IV se subdivide en dos subcategorías, clase IV-S (segmentaria) y clase IV-G (global), para cuantificar más específicamente la segmentación (<50% del mechón glomerular) versus global (\geq 50% del mechón glomerular). un patrón membranoso con engrosamiento de membrana es característico de la clase V y la esclerosis segmentaria es una manifestación de clase VI. (10).

Los agentes inmunosupresores en la terapia de inducción incluyen corticosteroides y un agente anti proliferativo tal como ciclofosfamida, micofenolato mofetilo (MMF) o azatioprina (AZA). Otros tratamientos menos comunes son: tacrolimus (TAC), ciclosporina(CSA), intercambio de plasma o plasmaféresis, o una terapia biológica como el rituximab. La ciclofosfamida intravenosa (IV) en combinación con corticosteroides se convirtió en estándar de terapia asistencial para inducir la remisión.

Cuando los pacientes con nefritis lúpica alcanzan la remisión, el objetivo principal es mantenerla, evitando recaídas y llegar a un estadio de insuficiencia renal terminal. Actualmente se considera que para mantener la remisión es necesario continuar con terapia inmunosupresora. (11).

Ciclofosfamida intravenosa (IV) combinada con corticosteroides ha sido la terapia de primera línea para inducir remisión de la nefritis lúpica, pero causa considerable toxicidad si se usa por demasiado tiempo, es decir, si es considerada también para el mantenimiento. Dos metanálisis por pares existentes, sugieren una eficacia similar para ciclofosfamida(CFA) y micofenolato (MMF) en el tratamiento de mantenimiento, pero menor toxicidad para el micofenolato.

Las reacciones adversas notificadas de las ciclofosfamida con mayor frecuencia incluyen neutropenia, neutropenia febril, fiebre, alopecia, náuseas, vómitos y diarrea. (12).

Los anticalcineurínicos (tacrolimus y ciclosporina) son fármacos

inmunosupresores usados ampliamente en el trasplante renal. Actúan inhibiendo el gen de la calcineurina, por lo tanto dificulta la activación de las células T inhibiendo la calcineurina fosfatasa dependiente de calcio / calmodulina. También da como resultado la disminución de IL-2, IL-4, IL-5, IFN- γ y TNF- α .9.

En los últimos años, se realizaron algunos ensayos clínicos para explorar si el uso de anticalcineurínicos puede conducir a una mejor remisión de la nefritis lúpica. (13)

El tacrolimus es un inhibidor de calcineurina específico de células T que comparte acciones inmunosupresoras similares con ciclosporina A (CsA). Se une a la inmunofilina FK506 y a la proteína 12 e inhibe la fosfatasa, resultando en disminución de la interleucina (IL) -2, y de la transcripción e inhibición de la activación de células T. Además, el tacrolimus es capaz de inhibir la producción de factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) e interferón- γ (IFN- γ) por células T activadas. Los estudios in vitro han demostrado que tacrolimus es de 10 a 100 veces más potente que la CsA en sus acciones. (14).

El micofenolato de mofetilo es un compuesto que inhibe la vía de la síntesis de nucleótidos de guanosina, de novo y sin incorporación al ADN, los linfocitos T y B dependen de la síntesis de novo de purinas para su proliferación.

El MMF agota los nucleótidos de guanosina, suprimiendo así las respuestas inmunitarias mediadas por los linfocitos y la formación de anticuerpos. El MPA también inhibe la glicosilación y expresión de moléculas de adhesión y el reclutamiento de linfocitos y monocitos en sitios de inflamación. Además agota la tetrahidrobiopterina y disminuye la producción de óxido nítrico por la NO sintasa inducible sin afectar la actividad de las NO sintasas constitutivas. Los macrófagos activados producen NO y superóxido, que se combinan para generar peroxinitrito que daña los tejidos. (15).

1. 2 Formulación del problema

¿Existen diferencias significativas en la respuesta clínica al tacrolimus y micofenolato, como tratamiento de mantenimiento de la nefropatía lúpica tipos IV y V en el HNERM en los años 2017 a 2020?

1.3 Objetivos

General:

Determinar las diferencias en la respuesta clínica al tacrolimus y micofenolato, solos o combinados, como tratamiento de mantenimiento de la nefritis lúpica tipos IV y V, en el HNERM en los años 2017 a 2020.

Específicos:

Determinar el efecto que tiene el tacrolimus solo en el tiempo de aparición de un nuevo flare renal.

Determinar el efecto que tiene el micofenolato solo en el tiempo de aparición de un nuevo flare renal.

Determinar el efecto que tiene el tacrolimus y el micofenolato combinados en el tiempo de aparición de un nuevo flare renal.

1.4 Justificación

Debido a la mejora en la calidad asistencial se ha conseguido que los pacientes con nefropatía lúpica presenten una esperanza de vida más elevada. Esto hace que el paciente sea susceptible de presentar mayores patologías; una de ellas sería una alteración de la integridad de los principales órganos diana y esta situación provoca un incremento en las cargas de trabajo del equipo asistencial. La bibliografía sugiere que un buen registro de seguimiento basado en la aplicación de un protocolo de cuidados y fármacos con mínimos efectos adversos, mejora la adherencia al medicamento por parte de los pacientes y mejora la trazabilidad de las acciones terapéuticas por parte del equipo asistencial

Los fármacos utilizados para la terapia de mantenimiento de la nefropatía lúpica deben asegurar el mínimo daño a nivel sistémico. El tratamiento convencional con ciclofosfamida genera muchos efectos adversos, es por eso que se plantea el uso de micofenolato y tacrolimus, fármacos con menos efectos adversos que la ciclofosfamida. Por consiguiente, esta investigación estará orientada a determinar la respuesta clínica de dichos fármacos, teniendo en cuenta sus formas de dosificación y administración, solos o combinados.

Al probarse la efectividad de estos fármacos en la nefropatía lúpica, el servicio de reumatología también podrá expedirlos, como alternativa a ser sólo autorizados por el servicio de nefrología.

1. 5 Limitaciones

La principal limitación prevista en la investigación es la poca cantidad de casos de tratamientos de nefropatías lúpicas con tacrolimus en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, lo cual podría afectar la generalización de resultados de la investigación.

También, aunque en menor medida, se considera la dificultad para el acceso a las historias clínicas de los pacientes, en los archivos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, por las autorizaciones requeridas.

1. 6 Viabilidad

El proyecto es viable debido a que, por tratarse de un estudio retrospectivo, se recurrirá a fuentes de información disponibles, correspondientes al periodo considerado en el estudio de investigación.

También es viable porque se contará con la orientación y asesoramiento de médicos especialistas de Reumatología y Nefrología en el Hospital Rebagliati.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de la investigación

Un metanálisis realizado en el año 2013 en el Hospital Universitario de Guangxi en China, en donde fueron considerados cuatro estudios que incluyeron 328 pacientes, llegó a la conclusión de que el criterio de valoración principal consistía en comparar el tiempo en que se presentaba una recaída después de alcanzar la remisión, progresión a insuficiencia terminal y duplicación de creatinina sérica.

No hubo diferencia entre los pacientes que recibieron MMF o AZA para la terapia de mantenimiento en la prevención de recaídas, progresión a insuficiencia renal terminal, y duplicación de la creatinina sérica. El MMF no es superior a la AZA en términos de riesgo de infección y malestar gastrointestinal, pero menos pacientes que recibieron MMF desarrollaron leucopenia (RR 0,12; intervalo de confianza (IC) del 95%, 0,04-0,39; $p = 0,0004$) y amenorrea (RR 0,17; IC del 95%, 0,04-0,72; $P = 0,02$) que los que recibieron AZA.

El estudio sugiere que el MMF ofrece un pronóstico similar al de la AZA para la terapia de mantenimiento, mientras que el MMF parece más seguro que la AZA en el tratamiento de la nefritis lúpica. (16).

Un segundo estudio aleatorizado, doble ciego, doble simulación, de 36 meses de duración, realizado en la Facultad de Medicina de la Universidad de Carolina del Norte, en Estados Unidos, comparó el micofenolato de mofetilo oral (2 g por día) y azatioprina oral (2 mg por kilogramo de peso corporal por día), más placebo en cada grupo, en pacientes que cumplieron los criterios de respuesta durante un ensayo de inducción de 6 meses. Se tomó como punto primario o criterio de valoración principal, el tiempo hasta el fracaso del tratamiento,

Un total de 227 pacientes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento de mantenimiento (116 a micofenolato de mofetilo y 111 a azatioprina). El micofenolato de mofetilo fue superior a la azatioprina con respecto al criterio de valoración principal, el tiempo hasta el fracaso del

tratamiento (índice de riesgo, 0,44; intervalo de confianza del 95%, 0,25 a 0,77; $P = 0,003$) y con respecto al tiempo hasta el brote renal y el tiempo hasta la terapia de rescate (índice de riesgo, $<1,00$; $P <0,05$). Las tasas observadas de fracaso del tratamiento fueron del 16,4% (19 de 116 pacientes) en el grupo de micofenolato de mofetilo y del 32,4% (36 de 111) en el grupo de azatioprina. Los eventos adversos, más comúnmente infecciones menores y trastornos gastrointestinales, ocurrieron en más del 95% de los pacientes en ambos grupos.

Se concluyó que el micofenolato de mofetilo fue superior a la azatioprina en el mantenimiento de la respuesta renal al tratamiento y en la prevención de recaídas en pacientes con nefritis lúpica que respondieron a la terapia de inducción. (17)

2.2 Bases teóricas

El concepto de dos fases de la terapia, una fase de inducción intensa y una fase de mantenimiento menos intensa, es ampliamente aceptado con los agentes terapéuticos utilizados en trasplantes y oncología. En la terapia secuencial, una vez que se ha inducido una remisión clínica con terapia intensa, los objetivos de la terapia de mantenimiento son consolidar la remisión renal, mantener la remisión o prevenir la recaída renal que conduce a la ERC y minimizar la toxicidad de los fármacos.

Durante la fase de mantenimiento del tratamiento de nefritis lúpica, las recaídas renales, son predictores importantes de malos resultados renales, como la duplicación persistente de la creatinina sérica y la ERC. Los predictores de recaída incluyen un alto índice de actividad, edad más joven, hipertensión, retraso en el inicio del tratamiento, aumento del tiempo hasta la remisión y sólo una respuesta parcial al tratamiento.

El NIH realizó múltiples estudios entre 1970 y 1996 donde compararon regímenes de diferentes agentes terapéuticos más corticosteroides con regímenes de corticosteroides solos. Esos estudios establecieron que la ciclofosfamida a largo plazo es la terapia más eficaz; se encontró que reduce las probabilidades de ERC al 0% - 25% y de morir al 11% - 15% entre los pacientes con LES con nefritis lúpica grave. Sin embargo, el éxito de la terapia prolongada con CFA vino con la carga de eventos adversos. El uso

de CFA durante más de 6 meses provocó una insuficiencia ovárica sustancial. Las mujeres jóvenes con LES tratadas con regímenes de CFA, a largo plazo, tuvieron una alta incidencia de amenorrea sostenida que oscilaba entre el 29% y el 71%, entre otros efectos adversos. La insuficiencia ovárica, que es el efecto adverso más importante, fue reducida con solo 6 pulsos de CFA.

Para el tratamiento de mantenimiento el NIH propone corticosteroides, azatioprina, micofenolato e inhibidores de calcineurina.

Actualmente, el MMF y la AZA son los agentes terapéuticos más populares utilizados para el mantenimiento a largo plazo de la NL. Los estudios de Chan et. al. y la Universidad de Miami demostraron la eficacia y seguridad de MMF y AZA. Sin embargo, los estudios fueron pequeños y carecían de poder estadístico suficiente para mostrar diferencias significativas entre MMF y AZA, como terapias de mantenimiento a largo plazo para LN. Sólo dos estudios de referencia publicados recientemente tuvieron suficiente poder estadístico y seguimiento a largo plazo para evaluar la superioridad de un agente terapéutico sobre otro. (18).

Moroni y col. compararon la eficacia de la ciclosporina con AZA (2 mg / kg / día) como terapia de mantenimiento en 69 pacientes con nefritis lúpica después del tratamiento de inducción con glucocorticoides en dosis altas y CFA oral. Después de 4 años, la incidencia de brotes renales fue del 19% en el grupo CSA, que no fue significativamente diferente de los tratados con AZA (24%). Un estudio chino más reciente informó tasas similares de exacerbaciones renales entre TAC (nivel objetivo 4 - 6 ng / ml) y AZA (2 mg / kg / día) como terapia de mantenimiento en 70 pacientes con nefritis lúpica. Sin embargo, el período de seguimiento de 6 meses fue demasiado corto para una evaluación adecuada del criterio de valoración principal de la prevención de las exacerbaciones renales, por lo que se sugería más estudios (19).

2.3 Definiciones conceptuales

TACROLIMUS: Es un anticalcineurínico que induce una inmunosupresión al inhibir la primera fase de la activación de las células T.

MICOFENOLATO: El ácido micofenólico inhibe de manera no competitiva la

síntesis de las purinas en los linfocitos y disminuye la inflamación generalizada.

NEFROPATÍA LÚPICA: Afectación renal del Lupus. Es una de las complicaciones más importantes del Lupus Eritematoso Sistémico, afecta al 60% de los pacientes lúpicos.

CAPÍTULO III

METODOLOGÍA

3.1 Diseño

Tipo de Estudio: Analítico, retrospectivo, transversal.

Diseño de la Investigación: Observacional, cuantitativo.

3.2 Población y muestra

Población:

Pacientes mayores de 15 años con nefropatía lúpica en tratamiento de mantenimiento en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins durante los años 2017 a 2020.

Marco muestral:

Historias clínicas de pacientes mayores de 15 años con diagnóstico de nefropatía lúpica atendidos en los diferentes Consultorios Externos y Hospitalización de Nefrología y Reumatología, que reciben terapia de mantenimiento con tacrolimus y/o micofenolato en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins desde el 01 de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2020.

3.3 Hipótesis

H1: El tacrolimus solo tiene mejor respuesta clínica en el tratamiento de mantenimiento de la nefropatía lúpica.

H2: El micofenolato solo tiene mejor respuesta clínica en el tratamiento de mantenimiento de la nefropatía lúpica.

H3: El tacrolimus más micofenolato tiene mejor respuesta clínica en el tratamiento de mantenimiento de la nefropatía lúpica.

H0: No existen diferencias en la respuesta clínica, por administración sola o combinada del tacrolimus y micofenolato, durante el tratamiento de

mantenimiento de la nefropatía lúpica.

3.4 Operacionalización de variables

Variable Independiente:

Administración sola o combinada de los fármacos tacrolimus y micofenolato.

Variable Dependiente:

Respuesta clínica en el tratamiento de mantenimiento de las nefropatías lúpicas.

Operacionalización: Variables independientes

MICOFENOLATO	
DEFINICIÓN CONCEPTUAL	El ácido micofenólico inhibe la síntesis de las purinas en los linfocitos al inhibir, de forma no competitiva, disminuye la inflamación generalizada.
DEFINICIÓN OPERACIONAL	El micofenolato aumenta el tiempo de aparición de un nuevo flare renal o lo impide en el tiempo estipulado del estudio.
CATEGORIZACIÓN	Utilización Si , no utilización No.
TIPO/ ESCALA DE MEDICION	Categórica / Nominal

TACROLIMUS	
DEFINICIÓN CONCEPTUAL	Es un anticalcineurínico que induce una inmunosupresión al inhibir la primera fase de la activación de las células T
DEFINICIÓN OPERACIONAL	El tacrolimus aumenta el tiempo de aparición de un nuevo flare renal o lo impide en el tiempo estipulado del estudio.
CATEGORIZACIÓN	Utilización Si , no utilización No.
TIPO/ ESCALA DE MEDICION	Categórica / Nominal

Operacionalización: Variable dependiente

RESPUESTA CLINICA	
DEFINICIÓN CONCEPTUAL	Tiempo hasta el inicio de un nuevo flare renal.
DEFINICIÓN OPERACIONAL	Medido en meses. Máximo hasta 48 meses, que es el tiempo en que se observa a los pacientes.
CATEGORIZACIÓN	Numero de meses.
TIPO/ ESCALA DE MEDICION	Cuantitativa/ De razón.

FLARE RENAL	
DEFINICIÓN CONCEPTUAL	Proteinuria significativa o aumento de creatinina sérica o necesidad de terapia de rescate.
DEFINICIÓN OPERACIONAL	Proteinuria >1gr/d o duplicación del nivel de creatinina sérica basal o necesidad de terapia de rescate (glucocorticoides, plasmaféresis, inmunoglobulina o algún otro fármaco no estipulado en el estudio). (19)
CATEGORIZACIÓN	Si presenta/No presenta.
TIPO/ ESCALA DE MEDICION	Categórica / Nominal

3.5 Técnicas de recolección de datos. Instrumentos

Se recolectará los datos de las historias clínicas de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.

En fichas de datos, para cada paciente, se anotará el tipo de tratamiento que recibía: con micofenolato solo, tacrolimus solo o una combinación de ambos, con sus respectivas dosificaciones.

En otro campo de las fichas de datos, se registrará la respuesta clínica, expresada como tiempo (meses) hasta el inicio de un nuevo flare renal, en los casos en los que se presente.

3.6 Técnicas para el procesamiento de la información

Con la información recopilada se formarán tres grupos o conglomerados de datos nominales: los que corresponden a pacientes con tratamiento de micofenolato solo, los que corresponden a pacientes con tratamiento de tacrolimus solo y los de tratamiento combinado de micofenolato más tacrolimus.

En cada grupo se calculará el tiempo promedio hasta el inicio de un nuevo flare renal, dentro de los 48 meses de observación a los pacientes.

Se propone utilizar pruebas estadísticas de análisis de conglomerados o clústeres, que son técnicas de interdependencia cuyo objetivo primordial es comprobar que los datos son más parecidos a otros en su grupo que a los datos fuera de su grupo. Cada grupo queda determinado por el tipo de tratamiento que se ha suministrado. Se empleará como medida de similitud la distancia de Chebychev que es el valor absoluto de la diferencia máxima entre los valores para cualquier variable.

El análisis de conglomerados es una técnica estadística descriptiva, pues permite “describir” las unidades agrupadas de acuerdo con las características que poseen. Los grupos que quedan conformados deberán ser:

- Homogéneos hacia el interior, es decir que las unidades que lo conforman tienen características comunes; y,
- Heterogéneos entre ellos, esto es, cada grupo debe tener características diferentes de los otros grupos.

De esta manera, se podrá comprobar si es que la administración sola o combinada de los fármacos tiene mejor respuesta clínica (presencia o ausencia de flares renales y tiempo de inicio) en el tratamiento de mantenimiento de la nefropatía lúpica.

3.7 Aspectos éticos

La investigación respetará las normas de ética establecidas para los estudios clínicos, ya que se solicitará a la institución las autorizaciones para la toma de datos de las historias clínicas consideradas en el estudio.

CAPÍTULO IV

RECURSOS Y CRONOGRAMA

4.1 Recursos

Recursos humanos: Autora, asesor estadístico, asesor metodológico.

Bienes: Computadora, impresora, cartuchos de tinta.

Servicios: Fotocopiado, internet, empastado, transporte.

4.2 Cronograma

FASE	ACTIVIDAD	Jul 2021	Agos 2021	Set 2021	Oct 2021	Nov 2021	Dic 2021	Ene 2022	Feb 2022	Mar 2022
Fase conceptual	Propuesta pregunta de investigación	x								
	Búsqueda Bibliográfica	x								
	Elección del diseño		x							
	Elaboración del proyecto		x							
Fase de recolección	Recolección de datos			x	x	x	x			
	Análisis de datos							x		
Fase de redacción	Formato de Vancouver							x		
Fase de presentación	Informe escrito								x	
Fase de difusión	Sometimiento a revista									x

4.3 Presupuesto

Recursos		Unidad	Número de unidades	Costo unitario (S/)	Costo total (S/)
Recursos humanos	Asesor estadístico	Hora asesor	6	50	300
	Asesor metodológico	Hora asesor	6	50	300
Subtotal					600
Recursos materiales	Bienes	Impresora	1	300	300
		Cartuchos de tinta	4	50	200
	Servicios	Fotocopiado	500	0.10	50
		Internet (mensual)	5	120	600
		Empastado	4	15	60
		Transporte (Servicio de taxi)	20	10	200
Subtotal					1410
Total					2010

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Frances Rees, Michael Doherty , Matthew J. Grainge , Peter Lanyon and Weiya Zhang. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. RHEUMATOLOGY [Internet]. 2017 Nov 1;56(11):1945–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28968809/>
2. Vaishali R Moulton, Abel Suarez-Fueyo, Esra Meidan, Hao Li, Masayuki Mizui, George C Tsokos. Pathogenesis of Human Systemic Lupus Erythematosus: A Cellular Perspective. Trends Mol Med [Internet]. 2017/Jul;23(7):615–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28623084/>
3. Corinna E. Weckerle & Timothy B. Niewold. The Unexplained Female Predominance of Systemic Lupus Erythematosus: Clues from Genetic and Cytokine Studies. Clin Rev Allerg Immunol [Internet]. 2011 Feb;40(1):42–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20063186/>
4. Guillermo J. Pons-Estel MFU-G&. GSA. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. Expert Review of Clinical Immunology [Internet]. 2017 May; Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/1744666X.2017.1327352>
5. Jeanette M. Bennett¹, Glenn Reeves, George E. Billman and Joachim P. Sturmborg}. Inflammation–Nature’s Way to Efficiently Respond to All Types of Challenges: Implications for Understanding and Managing “the Epidemic” of Chronic Diseases. Frontiers in Medicine [Internet]. 2018 Nov 27;5(316). Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2018.00316/full>
6. María Morell FP-CACM. Immune-Related Urine Biomarkers for the Diagnosis of Lupus Nephritis. International Journal of Molecular Sciences [Internet]. 2021 Jun 1;22(13). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22137143>
7. Samir V. Parikh, Salem Almaani, Sergey Brodsky, and Brad H. Rovin. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. CORE CURRICULUM [Internet]. 2020 Aug 1;76(2):265–81. Available from: [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(19\)31170-9/fulltext](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(19)31170-9/fulltext)
8. Anders YLH-J. Lupus nephritis: from pathogenesis to targets for biologic treatment. Nephron Clin Pract [Internet]. 2014 Nov 8;128(3):224–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25401461/>
9. Ewa Haładyj RC. Do we still need renal biopsy in lupus nephritis? Reumatologia [Internet]. 2016 Jun 3;54(2):61–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.5114/reum.2016.60214>
10. Giovanna Giannico 1 ABF. Lupus nephritis: is the kidney biopsy currently necessary in the management of lupus nephritis? Clin J Am Soc Nephrol [Internet]. 2013 Jan;8(1):138–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22977215/>

11. Tunncliffe DJ, Palmer SC, Henderson L, Masson P, Craig JC, Tong A, Singh-Grewal D, Flanc RS, Roberts MA, Webster AC, Strippoli GFM. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2018 Jun 29;6(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29957821/>
12. Suetonia C. Palmer, MBChB, PhD, * David J. Tunncliffe, MIPH, * Davinder Singh-Grewal, MBBS, PhD, Dimitris Mavridis, PhD, Marcello Tonelli, MD, David W. Johnson, MBBS (Hons), PhD, Jonathan C. Craig, MBChB, PhD, Allison Tong, PhD, and Giovanni F.M. Strippoli. Induction and Maintenance Immunosuppression Treatment of Proliferative Lupus Nephritis: A Network Meta-analysis of Randomized Trials. *American Journal of Kidney Diseases* [Internet]. 2017 Feb 21;70(3):324–36. Available from: [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(17\)30036-7/fulltext](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(17)30036-7/fulltext)
13. E. Gutiérrez-Solís GFJ. Uso de anticalcineurínicos en glomerulonefritis primarias y secundarias. *NefroPlus* [Internet]. 2010;3(1):16–27. Available from: <https://www.revistanefrologia.com/en-pdf-X1888970010000599>
14. Dheer D. Tacrolimus: An updated review on delivering strategies for multifarious diseases. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* [Internet]. 2017 Dec;(114):217–27. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/322001031>
15. Minoru Shigesaka, Tomoki Ito , Muneo Inaba, Kai Imai, Hideki Yamanaka, Yoshiko Azuma, Akihiro Tanaka, Hideki Amuro, Tohru Nishizawa, Yonsu Son, Atsushi Satake, Yoshio Ozaki and Shosaku Nomura. Mycophenolic acid, the active form of mycophenolate mofetil, interferes with IRF7 nuclear translocation and type I IFN production by plasmacytoid dendritic cells. *Arthritis Research & Therapy* [Internet]. 2020 Nov 9;22(264). Available from: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-020-02356-z>
16. LI FENG, JIN DENG, DONG-MEI HUO, QIAO-YUAN WU and YUN-HUA LIAO. Mycophenolate mofetil versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis: A meta-analysis. *Nephrology* [Internet]. 2012 Oct 31;18(2013):104–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23113811/>
17. Mary Anne Dooley, M.D., M.P.H., David Jayne, M.D., Ellen M. Ginzler, et. al. Mycophenolate versus Azathioprine as Maintenance Therapy for Lupus Nephritis. *The New England Journal of Medicine* [Internet]. 2011 Nov 17;365(2011):1886–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1014460>
18. Oliver Lenz, Ahmed A. Waheed, Abdur Baig, Alexander Pop, and Gabriel Contreras. Lupus Nephritis: Maintenance Therapy for Lupus Nephritis—Do We Now Have a Plan? *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2013 Jan;8(2013):162–71. Available from: <https://cjasn.asnjournals.org/content/clinjasn/8/1/162.full.pdf?with-ds=yes>
19. Mok CC. Pro: The use of calcineurin inhibitors in the treatment of lupus nephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation* [Internet]. 2016 Oct;31(10):1561–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27591327/>