



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**EFFECTIVIDAD DEL RITUXIMAB EN NEFRITIS
LÚPICA REFRACTARIA
HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS 2019**

**PRESENTADA POR
LIZBETH GABRIELA ROZAS GOMEZ**

**ASESOR
DR. JOSE DEL CARMEN SANDOVAL PAREDES**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN
REUMATOLOGÍA**

**LIMA – PERÚ
2019**



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**EFFECTIVIDAD DEL RITUXIMAB EN NEFRITIS
LÚPICA REFRACTARIA
HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS 2019**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN REUMATOLOGÍA**

**PRESENTADO POR
LIZBETH GABRIELA ROZAS GOMEZ**

**ASESOR
DR. JOSE DEL CARMEN SANDOVAL PAREDES**

**LIMA, PERÚ
2019**

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	2
1.3 Objetivos	2
1.4 Justificación	3
1.5 Viabilidad y factibilidad	3
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	
2.1 Antecedentes	5
2.2 Bases teóricas	6
2.3 Definiciones de términos básicos	11
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	
3.1 Formulación de la hipótesis	12
3.2 Variables y su operacionalización	12
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	
4.1 Tipos y diseño	15
4.2 Diseño muestral	15
4.3 Técnicas e instrumentos de recolección de datos	16
4.4 Procesamiento y análisis de datos	16
4.5 Aspectos éticos	17
CRONOGRAMA	18
PRESUPUESTO	19
FUENTES DE INFORMACIÓN	20
ANEXOS	26
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección de datos	
3. Consentimiento informado	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

El lupus eritematoso sistémico es una entidad que puede afectar a cualquier órgano incluido el riñón. El compromiso renal aparece en un poco más del 50% de pacientes con lupus eritematoso sistémico ^(1,2), durante el primer año de diagnóstico de la enfermedad ⁽³⁾; dentro de ello aproximadamente un 20% a 70% va desencadenar nefritis lúpica refractaria al tratamiento con inmunodepresores convencionales⁽⁴⁾.

El rituximab es un medicamento biológico relativamente joven en el mercado, que recientemente se ha incluido como una terapia alternativa en nefritis lúpica refractaria ⁽⁵⁾.

A nivel mundial, existen algunos ensayos abiertos, varios pequeños estudios del uso de rituximab en nefritis lúpica refractaria a tratamiento convencional; es la evidencia aún insuficiente para implantar el uso de este medicamento, y existen discrepancias: hay una mayoría a favor de la utilización de este biológico ⁽¹⁾.

A nivel de Latinoamérica, por ejemplo, en México, que es una población racial similar a la nuestra, se han visto resultados alentadores en el tratamiento de nefritis lúpica refractaria ⁽¹⁾.

En el Perú, este medicamento se viene utilizando desde hace pocos años, en los hospitales grandes de mayor complejidad y en la práctica clínica privada, que, debido a su alto costo, es poco accesible para los pacientes.

El presente estudio será desarrollado en el hospital Rebagliati, el cual pertenece al Seguro Social de Salud del Perú (EsSalud), y constituye uno de los hospitales más completos y más importantes del país; el rituximab está incluido dentro de la guía de práctica clínica de lupus eritematoso sistémico 2011 de EsSalud, aprobada para su uso como terapia de rescate en nefropatía lúpica refractaria, además de

contar con una unidad especializada en la administración de este tipo de medicamentos; sin embargo, requiere un trámite documentario para su autorización de administración, permiso y aprobación especial del Comité Farmacológico del hospital, que muchas veces demora, por los trámites burocráticos.

A pesar de que este medicamento biológico se viene utilizando con relativa frecuencia, en nuestro medio existen muy escasos estudios y dentro de nuestro hospital no existen estudios previos.

Se debe saber con precisión la efectividad del rituximab en nuestra población y disponer de esta información, debido a que este fármaco tiene un alto costo en el mercado. Esto se traduce en altos costos para la institución; en contrapartida el uso oportuno de este biológico y su efectividad evitará que el paciente llegue a una insuficiencia renal crónica, que a la larga generaría también altos costos a la institución con la consecuente afectación de la calidad de vida del paciente, que son por lo general población joven, económicamente activa y mujeres.

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es la efectividad del rituximab en nefritis lúpica refractaria Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2019?

1.3 Objetivos

Objetivo general

Establecer la efectividad del rituximab en nefritis lúpica refractaria en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2019.

Objetivos específicos

Identificar las características de los pacientes con nefritis lúpica refractaria.

Describir los factores asociados a la efectividad del rituximab en nefritis lúpica refractaria.

Analizar el grado de respuesta al rituximab de los pacientes con nefritis lúpica refractaria.

1.4 Justificación

Es importante y útil investigar este problema, en beneficio de los pacientes, porque la identificación temprana del problema, el tratamiento rápido, oportuno y adecuado evitará complicaciones.

Es importante saber cuán efectivo es el tratamiento, porque implica ahorro de costos en salud pública; si se evitara que el paciente llegue a hemodiálisis, se tendrá mejor calidad de vida del paciente y mayor reinserción laboral.

Al demostrar que este medicamento es efectivo, se puede facilitar el trámite documentario a nivel institucional con la consiguiente aprobación más rápida para la administración.

El lupus afecta sobre todo algunos tipos raciales y, entre ellos, los latinoamericanos tienen la enfermedad más agresiva y refractaria. Este estudio creará un precedente.

En la literatura, existen pocos estudios y la mayoría son grupos pequeños, a nivel nacional son muy escasos estudios y en nuestro hospital no existe un estudio previo.

1.5 Viabilidad y factibilidad

Es un estudio viable, pues se cuenta con la autorización de las autoridades del Hospital Edgardo Rebagliati Martins.

Se tienen recursos financieros propios necesarios para la elaboración de este estudio.

Se tiene el apoyo del Piso 4A, servicio de Reumatología del Hospital Rebagliati, del jefe de servicio, de los asistentes, personal administrativo; también del apoyo de la unidad de administración de biológicos y del servicio de laboratorio clínico.

El rituximab se administra en este nosocomio, será un estudio prospectivo una vez administrado el fármaco se hará el seguimiento de la respuesta.

No existen problemas éticos. Adicionalmente, los pacientes, antes de recibir terapia biológica, firman un consentimiento informado.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Rovin B et al., en 2012, elaboraron un ensayo clínico controlado con placebo, enrolan de manera aleatoria 144 pacientes con nefritis lúpica clase III y IV, que incluyeron estadounidenses (74%) y latinoamericanos (26%). En el estudio, se comparó rituximab con placebo; a las 52 semanas, se encontró una respuesta renal tanto de remisión completa como parcial de 56.8% para el rituximab frente al 45.8% para el placebo, pero no fue estadísticamente significativo ⁽⁶⁾.

En 2012, Lacerda R et al., ejecutaron un estudio retrospectivo en tres instituciones brasileñas, con una muestra de 17 pacientes con LES refractario y dentro de este un subconjunto de cuatro pacientes con LES con compromiso renal refractario, que recibieron rituximab. Un paciente tuvo respuesta clínica completa, dos respuestas parciales y uno no tuvo respuesta ⁽⁷⁾.

Davies et al., desarrollaron un trabajo prospectivo en 2013. Fueron 18 pacientes con nefropatía lúpica refractaria a terapia inmunosupresora convencional, a quienes se les administró rituximab. Los resultados a los seis meses fueron: 11 de 18 pacientes alcanzaron remisión completa renal y dos de 18, remisión parcial, mientras que cinco no mostraron respuesta, progresaron a insuficiencia renal terminal y diálisis. En general, la tasa de respuesta global fue del 72% ⁽⁸⁾.

Witt M et al., en 2013 realizaron la recolección de datos retrospectivos a partir del registro alemán GRAID, con un total de 85 pacientes con lupus refractario al tratamiento convencional. En este grupo, 27 pacientes con compromiso renal, encontró una tasa de respuesta global del 81% ⁽⁹⁾.

En 2014, Moroni G et al. efectuaron un estudio prospectivo, en el que compararon el uso de rituximab con ciclofosfamida, en abril de 2006 a enero de 2010; 24 pacientes con nefritis lúpica proliferativa establecida, se evaluó a los tres y 12 meses. Se logró una mejoría significativa de los parámetros renales y extra-renales

en ambos grupos sin diferencias significativas; concluyéndose que el rituximab es tan eficaz como la ciclofosfamida en la terapia de inducción ⁽¹⁰⁾.

Tanaka Y et al., en 2016, en un ensayo clínico abierto multicéntrico, fase II de rituximab, reclutaron 34 pacientes japoneses con LES refractario a terapia inmunosupresora convencional, entre julio de 2007 y mayo de 2010; 17 pacientes con compromiso renal. Diez pacientes con Nefritis lúpica grado III/IV por biopsia renal fueron los que tuvieron mejor respuesta al tratamiento además que la duración de la enfermedad fue menor con una mediana de 16 meses ⁽¹¹⁾.

En 2018, Iwata S et al. elaboraron un estudio retrospectivo en japoneses, en el período 2002 al 2015, en el que evaluaron la eficacia del Rituximab, en 63 pacientes con LES refractario, 36 pacientes con compromiso renal, el 83.3% redujo los valores de proteinuria, la creatinina sérica, el puntaje SLEDAI y la dosis de corticoides ⁽¹²⁾.

Alshaiki F et al., en 2018, realizó un metanálisis, para evaluar el rituximab en nefritis lúpica refractaria, se encontró una respuesta global del 70%, respuesta completa del 51% y una respuesta parcial del 32%, además de reducción en la proteinuria y el score SLEDAI ⁽⁵⁾.

2.2 Bases teóricas

Lupus eritematoso sistémico (LES)

El LES constituye una afección crónica autoinmune inflamatoria; heterogénea en sus expresiones clínicas y en el curso de la enfermedad. Siendo el sexo femenino el más afectado, con un pico de incidencia entre los 15 y 40 años de edad ⁽¹³⁾. Esta amplia diversidad de manifestaciones clínicas es reflejo de la disregulación de los componentes del sistema inmune que resulta en hiperactividad de las células B y producción de autoanticuerpos ⁽¹⁴⁾. Puede afectar a cualquier órgano ⁽¹⁵⁾ y el riñón no es la excepción.

Nefritis lúpica (NL)

La NL es la complicación orgánica más común y severa ⁽¹⁶⁾; que afecta al 60% de los pacientes con LES y dentro de este porcentaje, más del 25% desarrollará una insuficiencia renal terminal durante la primera década de aparición de las manifestaciones renales ^(1,11). Por lo tanto, la afectación renal se considera un elevado predictor de falla renal terminal y muerte ⁽¹⁷⁾.

Desde la incorporación de la biopsia renal de rutina en los años 50, el progreso de la ciencia en microscopía electrónica y el conocimiento de complejos inmunomediados, hacia los 60; se conocen los distintos tipos histopatológicos que se dan en la NL y se han ido modificando en el tiempo ⁽³⁾. Por ello, la biopsia renal es una herramienta valiosa para el diagnóstico inicial y estadiaje de la NL, porque esto permite la selección adecuada de la terapia, identificar los pacientes de mayor riesgo ⁽¹⁸⁾ y mejorar el pronóstico ⁽¹⁹⁾.

En el siguiente cuadro, podemos evidenciar la clasificación del 2003, propuesta por la Sociedad Internacional de Nefrología/ Sociedad de Patología Renal (ISN/RPS) ^(3,19, 20), surge para uniformizar conceptos y es la más aceptada.

<p>Clase I. Nefritis lúpica mesangial mínima: Glomérulos normales con microscopía óptica, pero mínimos depósitos mesangiales en inmunofluorescencia.</p> <p>Clase II. Nefritis lúpica proliferativa mesangial: Hiper celularidad y expansión mesangial leve, en la microscopía óptica, con depósitos mesangiales en la inmunofluorescencia; puede haber depósitos subepiteliales o subendoteliales en inmunofluorescencia o microscopía electrónica.</p> <p>Clase III. Nefritis lúpica focal: Lesiones en <50% de los glomérulos con lesiones de tipo endocapilar, con depósitos subendoteliales, con o sin afectación del mesangio. Pueden existir lesiones activas (A) o crónicas(C), por lo que se subdividen en: III(A) Lesiones activas, (nefritis lúpica proliferativa focal) III (A/C) Lesiones activas y crónicas, (nefritis lúpica proliferativa focal y esclerosante) III(C) Lesiones crónicas inactivas con cicatrices, (nefritis lúpica esclerosante focal)</p> <p>Clase IV. Nefritis lúpica difusa: Lesiones en >50% de los glomérulos, con depósitos difusos subendoteliales, con o sin alteraciones mesangiales. Pueden tener lesiones A o C. Además las lesiones pueden ser segmentarias (S: cuando > 50% de los glomérulos afectados tiene menos de la mitad del ovillo con lesiones) o globales (G: cuando > 50% de los glomérulos afectados tienen más de la mitad del ovillo con lesiones).En esta clase se incluyen los depósitos en "asas de alambre". Se subdivide en: IV- S (A) Lesiones segmentarias activas (Nefritis lúpica proliferativa segmentaria difusa) IV-G (A) Lesiones globales activas (nefritis lúpica proliferativa global difusa) IV-S (A/C) Lesiones segmentarias activas y crónicas (nefritis lúpica esclerosante y proliferativa segmentaria difusa) IV-G (A/C) Lesiones globales activas y crónicas (nefritis lúpica esclerosante y proliferativa global difusa) IV-S (C) Lesiones segmentarias crónicas (nefritis lúpica esclerosante segmentaria difusa) IV-G (C) Lesiones globales crónicas (nefritis lúpica esclerosante global difusa)</p> <p>Clase V. Nefritis lúpica membranosa: Engrosamiento de la membrana basal glomerular con depósitos inmunes de forma global y segmentaria en la vertiente subepitelial de la membrana basal; se puede asociar con expansión mesangial. Puede aparecer en combinación con la clase III o IV. También puede tener un grado avanzado de esclerosis. Muy similar a las formas idiopáticas en las fases iniciales.</p> <p>Clase VI. Nefritis lúpica esclerosada:</p>	<p>a: proporción de glomérulos con lesiones activas o esclerosadas. b: proporción de glomérulos con semilunas y/o necrosis fibrinoide.</p>
<p>Con afectación del más del 90% de los glomérulos, sin actividad residual.</p>	

(20).

Reconoce seis clases de NL, importante porque nos pauta el tratamiento y pronóstico de la enfermedad ⁽²¹⁾.

La clase I y II, no evidencian afección del glomérulo, pero si depósitos de inmunocomplejos; la clase III y IV, ya muestran afectación del glomérulo, si menos del 50%: NL focal y más del 50%: NL difusa; por el depósito de inmunocomplejos pueden dividirse en segmentaria o focal (S) y difusas o globales (G), además pueden tener lesiones activas (A), activas y crónicas (A/C) o crónicas (C). La NL V, de acuerdo a la lesión glomerular se pueden combinar con la clase III o IV; cuando hay glomeruloesclerosis global mayor al 90% se considera NL VI ⁽²²⁾.

Por la afectación glomerular las clases IIIA o III A/C, IV A o IV A/C combinadas o no con la clase V, recibirán terapia inmunosupresora ⁽²³⁾. El tratamiento habitual para NL incluye corticoides asociado a inmunosupresores: que han mejorado el pronóstico del LES en general, incluye la NL, aunque no está desprovisto de eventos severos serios y hasta fatales ^(5,24).

En el manejo actual de la NL, se consideran dos fases: la inicial de inducción seguida de una más prolongada de mantenimiento. Las guías para el tratamiento de NL del Colegio Americano de Reumatología recomiendan para la inducción micofenolato mofetil 2-3 gr por día por vía oral o ciclofosfamida endovenosa en dosis altas, conjuntamente con glucocorticoides ^(1,24), en nefritis lúpica clase III y IV con nivel de evidencia A ⁽¹⁹⁾. En la terapia de mantenimiento, se sugiere usar micofenolato mofetil o azatioprina ^(19,24).

De no ser tratada la NL, sigue siendo la principal causa de falla renal crónica terminal se asocia con alta morbilidad, la inmunosupresión tiene el objeto de salvaguardar la función renal y la supervivencia; aunque existe un grupo que no responde a esta terapia siendo refractarios ⁽⁵⁾. Resulta complicado valorar el grado de refractariedad al tratamiento inicial, debido a que es también complejo establecer la remisión, por la variabilidad de criterios utilizados ⁽¹⁹⁾.

Se considera que hay remisión de la NL, con un sedimento urinario inactivo, disminución de la proteinuria y creatinina dentro de valores normales. La literatura está plagada por intentos de definir refractariedad ⁽¹⁶⁾. Pero European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/RA-EDTA) consideran NL refractaria, aquellos pacientes que no logran respuesta parcial después de 6 -12 meses y el Colegio Americano de Reumatología (ACR) define, como empeoramiento de la nefritis en 3 meses o falla del tratamiento inmunosupresor en 6 meses ⁽⁴⁾.

Esta refractariedad al tratamiento convencional, la presencia de recaídas durante el tratamiento, han propiciado la consideración de nuevas líneas terapéuticas ⁽⁵⁾.

Rituximab (RTX)

En 1997, la agencia Federal de Administración de Drogas y alimentos (FDA), aprobó el uso del RTX en pacientes con linfoma no hodking. Las células b están implicadas en la patogénesis de múltiples enfermedades autoinmunes que incluyen al LES ⁽²⁵⁾. El RTX es un anticuerpo monoclonal quimérico soluble dirigido contra el receptor de membrana CD20 ⁽²⁶⁾, que depleta estas células ^(25,27). No tiene aprobación para el tratamiento de NL por la FDA de los Estados Unidos ni por la Agencia Europea de Medicamentos; sin embargo, las directrices del ACR y EULAR / ERA-EDTA lo recomiendan en pacientes con NL que son refractarios a la terapia inmunosupresora convencional incluyendo ciclofosfamida y micofenolato mofetil ^(19,26), sobre todo en NL proliferativa, que presentan evoluciones clínicas tórpidas y graves respecto a las demás clases ⁽¹⁾, que progresan a falla renal terminal, se traduce en la complicación más grave, limitante y nos indica peor pronóstico del LES.

Hay evidencia que apoya el uso de RTX ⁽²⁸⁾, como un reciente metanálisis que involucró 31 estudios, con una muestra de 1112 pacientes con lupus refractario y NL refrataria, que demostró eficacia clínica y seguridad del RTX⁽⁵⁾; mientras que en el ensayo LUNAR, los resultados de respuesta renal estuvieron a favor del RTX, pero esto no fue estadísticamente significativo ⁽²⁹⁾, en contrapartida con el estudio EXPLORER que no logró comprobar superioridad del RTX frente al placebo, donde se enrolaron 257 pacientes con LES pero sin compromiso renal con actividad moderada a grave^(13,25), se han planteado diversos problemas metodológicos que atribuirían el resultado desfavorable y esta falta de respuesta también puede deberse a variabilidad clínica del LES y la variabilidad racial.

Hasta el momento sigue siendo controversial el uso del RTX, debido a la falta de evidencia concluyente, sin embargo se utiliza diariamente en la práctica clínica como en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins.

Es probable que en un futuro se realicen avances que logren aportar evidencia de calidad que repercuta en la práctica clínica. Se necesitan más estudios para aclarar el uso óptimo del RTX para el tratamiento de la NL, a nivel de Latinoamérica y Perú que puedan aportar nuevos conocimientos.

2.3 Definición de términos básicos

Nefritis lúpica: Según las guías ACR y recomendaciones EULAR/ERA-EDTA, es el hallazgo de proteinuria persistente >500 mg en 24 horas o 3+ en muestra de orina ocasional también la presencia de cilindros celulares (hemáticos, granulosos, tubulares o mixtos, el índice creatinuria / proteinuria ≥ 50 mg/mmol puede substituir a la medición en 24 horas o sedimento urinario activo (Más de 5 recuento de hematíes por campo o más de 5 recuento de leucocitos por campo en ausencia de infección) ^(4,19).

Nefritis lúpica refractaria: Cuando hay empeoramiento de la nefritis en tres meses o cuando existe falta de respuesta a la terapia con glucocorticoides e inmunosupresores convencionales, generalmente ciclofosfamida y/o micofenolato, en un plazo de 06 meses ^(4,19).

Respuesta terapéutica completa: Creatinina sérica < 1.2 mg/dl o descenso a valores iniciales o $\pm 15\%$ del valor basal en aquellos con creatinina $> o = 1.2$ mg/dl.

Proteinuria $< o = 0.5$ gr/24 horas ⁽²⁰⁾.

Sedimento urinario inactivo: $< o = 05$ hematíes, $< o = 05$ leucocitos, o cilindros hemáticos ⁽²²⁾.

Respuesta terapéutica parcial: En pacientes con proteinuria basal $> o = 3.5$ gramos en 24 horas. descenso de proteinuria > 3.5 g/24h. En pacientes con proteinuria basal > 3.5 g/24 h. reducción de la proteinuria en $> 50\%$ en comparación con la inicial. En ambas situaciones estabilización $\pm 25\%$ o mejoría de la creatinina sérica respecto a valores iniciales ^(20,22).

SLEDAI Score: Escala de medición de actividad del lupus: Inactividad: 0-2, leve: $>2 < 4$, moderada: $>4 < 8$ y severa o grave 8 o >8 ⁽³⁰⁾.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis principal y derivadas

Hipótesis principal

H: El rituximab es efectivo para tratar la nefritis lúpica refractaria en los pacientes del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2019.

Hipótesis derivadas

H1: La clases de nefritis lúpica más frecuentes serán III, IV Y V en pacientes con nefritis lúpica refractaria.

H2: Los efectos del rituximab serán mínimos en los pacientes con nefritis lúpica refractaria.

H3: A mayor comorbilidades, mayor proteinuria y mayor actividad de lupus menor respuesta al rituximab, en los pacientes con nefritis refractaria.

H4: La mayoría de pacientes tendrá algún grado de respuesta a la administración del rituximab.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable dependiente: Efectividad terapéutica.

Variable independiente: Clase de nefritis lúpica refractaria, comorbilidades, grado de actividad del lupus.

Para ello se utilizará la siguiente secuencia de desagregación de la variable

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Respuesta terapéutica	Nivel de respuesta biológica de un medicamento posterior a un determinado período de tiempo.	Cualitativa	Criterios de respuesta ACR	Nominal	0 = sin respuesta 2= respuesta parcial 3= respuesta completa	Ficha de recolección de datos
Clase de nefritis lúpica refractaria	Clasificación basada en indicadores obtenidos por biopsia renal en un paciente con diagnóstico de nefritis lúpica refractaria	Cualitativa	Biopsia renal asociado a falla al tratamiento con inmunosupresores	Nominal	0= NL Clase I 1= NL Clase II 2= NL Clase III 3= NL Clase IV 4= NL Clase V 5= NL Clase VI	Ficha de recolección de datos
Actividad Lúpica	Nivel de actividad lúpica obtenida mediante el score SLEDAI en un paciente con LES	Cuantitativa	Score Sledai	Nominal	0= 0 a 2 (inactividad) 1= 2 a 4(leve) 3= 4 a 7(moderado) 4= Mayor o igual a 8.(severo)	Ficha de recolección de datos
Tiempo de enfermedad	Intervalo de tiempo entre inicio de la enfermedad (LES) y la fecha actual.	Cuantitativa	Tiempo en diagnóstico de lupus en años	Razón	años	Ficha de recolección de datos
comorbilidades	Presencia de otras patologías en un paciente con nefritis lúpica refractaria.	Cualitativa	Biopsia renal asociado a falla al tratamiento con inmunosupresores	Nominal	0= No presenta 1= Diabetes mellitus 2= Hipertensión arterial 3= Enfermedad tiroidea 4= Tuberculosis 5= Otras	Ficha de recolección de datos
Edad	Edad en años al momento de la entrevista en un paciente con nefritis lúpica refractaria	Cuantitativa	Edad en años	Razón	años	Ficha de recolección de datos

sexo	Tipo de sexo registrado en la historia clínica de un paciente con nefritis lúpica refractaria.	Cualitativa	Tipo de sexo	Nominal	0=Femenino	Ficha de recolección de datos
					1=Masculino	
Grado de instrucción	Nivel de estudios consignado en la ficha de recolección de datos de un paciente con nefritis lúpica refractaria	Cuantitativa	Nivel de instrucción	Ordinal	0=Analfabeto(a)	Ficha de recolección de datos
					1=Primaria	
					2=Secundaria	
					3=Técnico	
					4=Superior universitaria	
Estado civil	Estado civil consignado en la ficha de recolección de datos de un paciente con nefritis lúpica refractaria	Cualitativa	Estado civil	Nominal	0=Soltero	Ficha de recolección de datos
					1=Casado	
					2=Viudo	
					3=Divorciado	
					4=Conviviente	

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

Tipo de estudio: Cualitativo

Según la intervención del investigador: observacional.

Según el alcance que tienen de demostrar: Descriptivo.

Según el número de mediciones las variables de estudio: longitudinal

Según el momento de la recolección de datos: prospectivo.

4.2 Diseño muestral

En un estudio cualitativo

Población universo

Todos los pacientes que hayan sido atendidos en el servicio de reumatología del hospital nacional Edgardo Rebagliati Martins en 2019.

Población de estudio

Todos los pacientes con nefritis lúpica refractaria que vayan a recibir Rituximab en el servicio de reumatología del Hospital Edgardo Rebagliati Martins en 2019.

Tamaño de la población de estudio

El tamaño de la muestra incluirá a la totalidad de la población.

Muestreo

Se aplicarán los criterios de selección para obtener la muestra, será un tipo de muestreo no probabilístico por conveniencia.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

Todos los pacientes mayores de 14 años con diagnóstico de nefritis lúpica, que

hayan sido atendidos en el servicio de reumatología de Reumatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

Pacientes que tengan diagnóstico de nefritis lúpica por biopsia renal.

Pacientes que hayan sido tratados con ciclofosfamida y/o micofenolato que luego de seis meses no hayan respondido al tratamiento.

Criterios de exclusión

Pacientes que no hayan completado las dosis completas de Rituximab.

Pacientes con información incompleta.

Paciente que no desee participar del estudio.

4.3 Técnicas e instrumentos de recolección de datos:

Instrumento

Se utilizará una ficha de recolección de datos, que ha sido realizada para este estudio, teniendo en cuenta al paciente. La ficha no consigna el nombre sino un código, se utilizan ítems claros y concisos, donde se considera el sexo, la edad en años, la procedencia, estado civil, grado de instrucción, la presencia de comorbilidades.

Se realizará entrevista directa con el paciente ya sea en el servicio de hospitalización o en la UNAR.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

El análisis estadístico será realizado en el programa STATA v.15.0 (StataCorp LP, College Station, TX, USA)

4.5 Aspectos éticos

Este estudio será revisado por el Comité de Ética del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, previamente a su ejecución. Durante la implementación del estudio se respetarán los principios éticos delineados en la Declaración de Helsinki, y se seguirán estrictamente las recomendaciones realizadas por el Comité de Ética.

Asimismo, es preciso señalar que todos los pacientes han firmado un consentimiento informado antes de recibir la terapia biológica en estudio.

Se preservará la confidencialidad de la información de los participantes seleccionados para el estudio ya que la ficha de recolección de datos será estrictamente anónima, y en la base de registro de los datos se establecerán códigos respectivos, que garantiza la confidencialidad de los nombres de los participantes a través de los códigos asignados.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Pasos	2019					2020								
	Agosto	Setiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	setiembre
Redacción final del plan de tesis	X													
Aprobación del plan de tesis		X												
Recolección de datos			X	X										
Procesamiento y análisis de datos					X	X								
Elaboración del informe							X	X						
Revisión y aprobación de la tesis									X	X				
Sustentación											X	X		
Publicación del artículo científico													X	X

PRESUPUESTO

Para elaborar el presente estudio, será necesario contar con los siguientes recursos:

Concepto	Monto estimado (soles)
Material de escritorio	350.00
Adquisición de software	1200.00
Internet	400.00
Impresiones	400.00
Logística	300.00
Traslados	800.00
Mantenimiento impresora	150.00
TOTAL	3600.00

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Zurita L, Costa A. Rituximab en nefritis lúpica: una revisión no sistemática. *Reumatología Clínica*.2016.01.001. [internet] Extraído 15 de enero 2019. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2016.01.001>
2. Contis A, Vanquaethem H, Truchtet ME, Couzi L and et al. Analysis of the effectiveness and safety of rituximab in patients with refractory lupus nephritis: a chart review. *Clin Rheumatol*. 2016. [internet] Extraído 16 de enero 2019. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26762196>
3. Fulgeri C, Carpio D and Ardiles L. Kidney injury in systemic lupus erythematosus: lack of correlation between clinical and histological data. *Nefrología* 2018; 38 (4):386-393. [internet]. Extraído 15 enero 2019. Disponible: <https://doi.org/10.2016/j.nefro.2017.11.016>
4. Yo JH, Barbour TD and Nicholls K. Management of refractory lupus nephritis challenges and solutions. *Open Access Rheumatology: Research and Review* 2019: 11 179-188. [internet] Extraído 20 agosto 2019. Disponible en: <http://doi.org/10.2147/OARRR.S166303>
5. Alshaiki F, Obaid E, Almuallin A, Taha R, et al. Outcomes of rituximab therapy in refractory lupus: a meta-analysis. *Eur J Rheumatol* 2018.[internet] Extraído 03 marzo 2019. Disponible:<https://www.eurjrheumatol.org/sayilar/195/buyuk/2-Outcomes.pdf>
6. Rovin B, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, SanchezJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: The lupus nephritis assessment with rituximab study. *Arthritis & Rheumatism* Vol. 64, No. 4, April 2012, pp 1215–1226. [Internet] extraído el 20 de enero del 2019. Disponible: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.34359>

7. Lacerda M, Scheinberg M, Formiga de Queiroz M C, Soares Egypto de Brito D, et al. Use of rituximab as a treatment for systemic lupus erythematosus: retrospective review. *Einstein*. 2014;12(1):36-41. [Internet] extraído el 16 de enero 2019.

Disponibile:https://www.researchgate.net/publication/261609395_Use_of_rituximab_as_a_treatment_for_systemic_lupus_erythematosus_retrospective_review/download

8. Davies RJ, Sangle SR, Jordan NP, Aslam L, Lewis MJ. Rituximab in the treatment of resistant lupus nephritis: therapy failure in rapidly progressive crescentic lupus nephritis. *Lupus* (2013) 22, 574–582. [Internet] extraído el 02 de febrero 2019.

Disponibile: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203313483376>

9. Witt M, Grunke M, Proft F, Baeuerle M, Aringer M, et al. Clinical outcomes and safety of rituximab treatment for patients with systemic lupus erythematosus (SLE) – results from a nationwide cohort in Germany (GRAID). *Lupus* 2013 22: 1142. [Internet] extraído el 03 de febrero del 2019. Disponibile: <http://lup.sagepub.com/content/22/11/1142>

10. Moroni G, Raffiotta F, Trezzi B, Giglio E, Mezzina N, et al. Rituximab versus oral cyclophosphamide for treatment of relapses of proliferative lupus nephritis: a clinical observational study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53 (9) :1570-7. [extraído] 15 marzo del 2019.

Disponibile: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket462>

11. Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N, Sumida T, Mimori T, Koike T, et al. Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis who are refractory to conventional therapy. *Modern Rheumatology*, 26:1, 80-86

Disponibile en: <https://doi.org/10.3109/14397595.2015.1060665>.

12. Iwata S, Saito K, Hirata S, Ohkubo N, Nakayamasa S, Nakano K, et al. Efficacy and safety of anti-CD20 antibody rituximab for patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Lupus* (2018) 0, 1–10
Disponibile en: <http://www.sagepub.co.uk/journalsPermissions.na>
13. Calvo J, Silva L, Úlcar E, Pego JM, Olivé A, Martínez C, Martínez V, et al. Consenso de la Sociedad española de reumatología sobre el uso de terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico. *Reumatología Clínica*. 2013; 9(5):281-296
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2013.04.001>
14. Rydén-Aulin M, Boumpas D, Bultink I, Callejas J L, Caminal-Montero L et al. Off-Label use of rituximab for systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus Science & Medicine* 2016;3:e000163.[internet] Extraído 16 abril 2019.
Disponibile en: <http://lupus.bmj.com/content/3/1/e000163#BIBL>
15. Díaz D, Correa N, Díaz MC, Gutiérrez JM et al. Compromiso del sistema nervioso central en el lupus eritematoso sistémico. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2015;22 (1): 16-30.[internet] extraído 23 marzo 2019.
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2015.02.001>
16. Kronbichler A, Brezina B, Gauckler P, Quintana LF, et al. Refractory lupus nephritis: when, why and how to treat. *Autoimmunity Reviews* 2298. [internet] extraído 16 abril 2019.
Disponibile en: <https://doi.org/10.2016/j.autrev.2019.03.004>
17. Moroni G, Vercelloni PG, Quaglini S, Gatto M et al. Changing patterns in clinical_histological presentation and renal outcome over the last five decades in a cohort of 499 patients with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2018;1-8. [internet] extraído 20 abril 2019.
Disponibile en: <http://dx.doi.org/0.1136/annrheumdis-2017-212732>
18. De Rosa M, Azzato F, Toblli J E, De Rosa G et al. A prospective observational cohort study highlights kidney biopsy findings of lupus patients

in remission who flare following withdrawal of maintenance therapy. *Kidney International* 2018.[internet] extraído 17 abril 2019.

Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.kint.2018.05.021>

19. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, FitzGerald JD et al. American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Case Definition, Treatment and Management of Lupus Nephritis. *Arthritis Care & Research* Vol. 64, No. 6, June 2012, pp 797–808. [internet] extraído 10 junio 2019. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3437757/>
20. Ruiz G, Espinosa G, Frutos MA, Jiménez J, Praga M, Pallarés L, et al. Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica Documento de consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.). *Nefrología* 2012;32(Suppl.1):1-3
Disponible: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952012000300001
21. Rijnink EC, Ten YKO, Wilhelmus S et al. Clinical and histopathologic characteristics associated with renal outcomes in lupus nephritis *Clin J Am Soc Nephrol*.2017; 12:734-43.
Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5477219/>
22. Kiremitci S, Ensari A. Classifying Lupus Nephritis: An Ongoing Story. *Scientific World Journal*.2014; 2014:580620. [internet] extraído 20 julio 2019.
Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4274910/>
23. Bertsias G, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden J, and et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and pediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:1782 [internet] Extraído 15 marzo 2019
Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/71/11/1771>

24. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I and e al. 2019 Update of the EULAR recomendations for the managements of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;0: 1-10 [Internet] Extraído 20 julio 2019.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215089>
25. Fattah Z and Isenberg D A. Recent developments in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: focusing on biologic therapies. *Expert Opin. Biol. Ther.*(2014) 14(3): 311-326 [internet] Extraído 15 junio 2019.
Disponibile: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24387632>
26. Liossis SN and Staveri C. B Cell-Based Treatment in SLE: Past Experience and current Directions. *Curr Rheumatol Rep* 2017 19: 78. [internet] Extraído el 15 de junio del 2019
Disponibile en: <http://doi.org/10.1007/s11926-017-0707-z>
27. Gürcan H, Keskin D, Stern J, Nitzberg M, Shekhani H, Ahmed A. A review of the current use of rituximab in autoimmune diseases. *International Immunopharmacology* 2009; 9: 10-25.1016 [internet] Extraído 20 abril 2019.
Disponibile: <https://doi.org/j.intimp.2008.10.004>
28. Díaz–Lagares C, Croca S, Sangle S, Vital EM, Catapano F, Martínez-Berriotxo A, García Hernández F, Callejas Rubio JL, Rascón J, D´Cruz D, Jayne D, Ruiz-Irastorza G, Emery P, Isenberg D, Ramos-Casals M, Khamashta M and the UK-BIOGEAS Registry. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: pooled data from European cohorts. *Autoimmunity Reviews* 11 (2012) 357-364. [internet] Extraído 20 julio 2019.
Disponibile: <doi.1016/j.autrev.2011.10.009>
29. Murphy G, Lisnevskaja L, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus and other autoimmune rheumatic diseases: challenges to treatment *Lancet* 2013; 382: 809–818 [internet] Extraído 18 marzo 2019
Disponibile: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)60889-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60889-2)

30. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, et al. Derivation of SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis and Rheumatism*. 1992 Jun;35(6): 630 – 40. [internet] Extraído 20 marzo 2019
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/1599520/#ft>
https://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/04/CUESTIONARIO_ES.pdf

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de Investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
Efectividad del rituximab en nefritis lúpica refractaria Hospital Edgardo Rebagliati Martins 2019	¿Cuál es la efectividad del rituximab en nefritis lúpica refractaria Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2019?	<p>Objetivo general</p> <p>Establecer la efectividad del rituximab en nefritis lúpica refractaria en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2019.</p>	<p>Hipótesis general</p> <p>El rituximab es efectivo para tratar la nefritis lúpica refractaria en los pacientes del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2019.</p>	Es un estudio cualitativo, observacional, descriptivo, longitudinal, prospectivo.	<p>Todos los pacientes con nefritis lúpica refractaria que vayan a recibir Rituximab en el servicio de reumatología de Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el 2019.</p> <p>El análisis estadístico será realizado en el programa STATA v.15.0 (StataCorp LP, College Station, TX, USA)</p>	Ficha de recolección de datos
		<p>Objetivos específicos</p> <p>Identificar las características de los pacientes con nefritis lúpica refractaria.</p> <p>Describir los factores asociados a la efectividad del rituximab en nefritis lúpica refractaria.</p> <p>Analizar el grado de respuesta al rituximab de los pacientes con nefritis lúpica refractaria.</p>	<p>Hipótesis específicas</p> <p>La clases de nefritis lúpica más frecuente serán III, IV Y V en pacientes con nefritis lúpica refractaria.</p> <p>Los efectos del rituximab serán mínimos en los pacientes con nefritis lúpica refractaria.</p> <p>A mayor comorbilidades, mayor proteinuria y mayor actividad de lupus menor respuesta al rituximab.</p> <p>La mayoría de pacientes tendrá algún grado de respuesta a la administración del rituximab.</p>			

2. Instrumento de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Marque o llene donde corresponda			FECHA:			
CODIGO						
EDAD AÑOS		SEXO:	FEM <input type="checkbox"/>	MAS <input type="checkbox"/>	
OCUPACION:			PROCEDENCIA	LIMA: <input type="checkbox"/>	PROV: <input type="checkbox"/>	
ESTADO CIVIL:	SOLTERO(A)	<input type="checkbox"/>	GRADO INSTRUCCIÓN	ANALFABETO	<input type="checkbox"/>	
	CASADO(A)	<input type="checkbox"/>		PRIMARIA	<input type="checkbox"/>	
	VIUDO (A)	<input type="checkbox"/>		SECUNDARIA	<input type="checkbox"/>	
	DIVORCIADO(A)	<input type="checkbox"/>		TÉCNICA	<input type="checkbox"/>	
	CONVIVIENTE	<input type="checkbox"/>		UNIVERSIDAD	<input type="checkbox"/>	
ANTECEDENTES OTRAS PATOLOGIAS			SÍ <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>		
DIABETES 2	SÍ <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	HTA	SÍ <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	
ENF. TIROIDEAS	SÍ <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	TBC PREVIA	SÍ <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	
OTRAS:	SÍ <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	ESPECIFIQUE:.....			
TIEMPO DE ENF. LESAÑOS		BIOPSIA DIAGNÓSTICA		FECHA:	
TIEMPO NEFRITIS LÚPICAAÑOS		CLASE I <input type="checkbox"/>	CLASE II <input type="checkbox"/>	CLASE III <input type="checkbox"/>	
			CLASE IV <input type="checkbox"/>	CLASE V <input type="checkbox"/>	CLASE VI <input type="checkbox"/>	
ÍNDICE DE ACTIVIDAD			ÍNDICE DE CRONICIDAD			
INMUNOFLUORESCENCIA:						
MEDICAMENTOS USADOS PREVIAMENTE			CICLOFOSFAMIDA			
			DOSIS TOTAL:	GR	TIEMPO:MESES
			MICOFENOLATO			
			DOSIS MAXIMA:	GR	TIEMPO:MESES
DOSIS DE PREDNISONA AL MOMENTO DE LA INFUSION: mg/ día						
INFUSION DE RITUXIMAB			1.ª DOSIS	FECHA:		
			2.ª DOSIS	FECHA:		
		INICIAL	1.º CONTROL(.....)MESES	2ºCONTROL(.....)MESES		
PROTEINURIA 24 HORAS						
CREATININA SÉRICA						
SLEDAI						
GRADO DE RESPUESTA			1.º CONTROL	2.º CONTROL		
SIN RESPUESTA						
RESPUESTA PARCIAL						
RESPUESTA COMPLETA						

SLEDAI Score ⁽¹⁷⁾

INDICE DE ACTIVIDAD DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO. SLEDAI
(Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, Bombardier et al, 1992)

Fecha: ___/___/___

NOMBRE: _____

Puntuación	SLEDAI	Descriptor	Definición
8		Convulsiones	De comienzo reciente. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.
8		Psicosis	Habilidad alterada para la función diaria debido a alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, asociaciones ilógicas, contenido mental escaso, pensamiento ilógico, raro, desorganizado y comportamiento catatónico. Excluir l. renal y fármacos
8		Sdme orgánico-cerebral	Función mental alterada con falta de orientación, memoria, u otras funciones intelectuales, de comienzo rápido y manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución del nivel de conciencia con capacidad reducida para focalizar, e inhabilidad para mantener la atención en el medio, más, al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o mareo matutino, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos..
8		Alteraciones visuales	Retinopatía lúpica. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos y hemorragias en la coroides, o neuritis óptica. Excluir HTA, infección o fármacos.
8		Alt. Pares craneales	De reciente comienzo, motor o sensitivo.
8		Cefalea lúpica	Grave, persistente; puede ser migrañosa pero no responde a analgésicos narcóticos.
8		AVC	De reciente comienzo. Excluir arteriosclerosis.
8		Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis.
4		Miositis	Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de las CPK/aldolasa o EMG sugestivo o miositis comprobada por biopsia.
4		Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios.
4		Cilindros urinarios	Cilindros hemáticos o granulosos.
4		Hematuria	>5 hematíes/c. Excluir litiasis, infección u otras causas.
4		Proteinuria	> 5 g/24 h. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en más de 0.5 g/24 h.
4		Piuria	> 5 leucocitos/c. Excluir infección.
2		Exantema nuevo	Comienzo reciente o recurrente. Exantema inflamatorio.
2		Alopecia	De comienzo reciente o recurrente. Pérdida difusa o en placas.
2		Ulceras bucales	De comienzo reciente o recurrente. Ulceras bucales o nasales.
2		Pleuritis	Dolor pleurítico con roce o derrame, o engrosamiento pleural.
2		Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: roce, derrame, cambios electrocardiográficos o confirmación ecocardiográfica.
2		Complemento	Descenso de CH50, C3, C4 por debajo del límite inferior del laboratorio.
2		Anti DNA	> 25%. Técnica de Farr o por encima del valor habitual del laboratorio.
1		Fiebre	> 38°C. Excluir infección.
1		Trombopenia	< 100.000 plaquetas/mm3.
1		Leucopenia	< 3.000 células/mm3. Excluir fármacos.
PUNTUACION TOTAL		<i>Nota: puntúa en la escala SLEDAI si el descriptor está presente en el día de la visita o 10 días antes.</i>	

3. Consentimiento informado

La presente investigación está siendo realizada por la médica Lizbeth G. Rozas Gómez, CMP: 53004, residente de la especialidad de Reumatología, de la Universidad San Martín de Porres. El objetivo de este estudio es valorar la efectividad del medicamento biológico Rituximab en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins.

La participación de ese estudio es estrictamente voluntaria y la información que se recoja será confidencial y no serán utilizados para otro fin que no sea la investigación.

Yo _____
_____ con DNI _____ firmo en
conformidad de participación voluntaria del estudio.