



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

TESIS

RESPUESTA A TRATAMIENTO CON RITUXIMAB EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON NEFRITIS LÚPICA CLASE IV

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

DR. LUIS ALBERTO APARICIO VERA

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. MARÍA DEL ROCIO MALDONADO VELÁZQUEZ

ASESORES:

DR. ENRIQUE FAUGIER FUENTES
DR. ANDRÉS RODRÍGUEZ GARCÍA



Ciudad de México, febrero 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



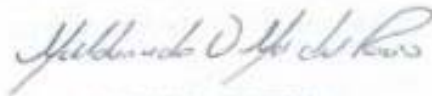
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

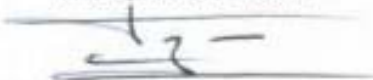
DRA REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO



DIRECTOR DE TESIS

DRA MARÍA DEL ROCIO MALDONADO VELÁZQUEZ
JEFE DEL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

ASESORES DE TESIS



DR ENRIQUE FAUGIER FUENTES

MEDICO ADSCRITO EN EL DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DR. ANDRES RODRÍGUEZ GARCÍA

MEDICO ADSCRITO EN EL DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DEDICATORIAS

A mi hija Fátima Sofía Aparicio Alejo por ser mi mayor motivación y más amado ser.

A mi esposa María del Sol Alejo Hernández compañera del alma.

A mis padres José Gonzalo Aparicio Rosas e Irma Vera Sánchez por el apoyo incondicional, los consejos más importantes que he recibido, la confianza y los fundamentos que me permitieron estar donde ahora me encuentro.

A mis hermanos Maribel y Gonzalo.

A nuestros grandes maestros los niños.

INDICE

1. Resumen	1
2. Introducción	2
3. Marco teórico	3
4. Planteamiento del problema	13
5. Antecedentes	14
6. Pregunta de investigación	15
7. Justificación	16
8. Objetivos	17
9. Métodos	18
10. Descripción de variables	19
11. Plan de análisis estadístico	20
12. Consideraciones éticas	21
13. Resultados	22
14. Discusión	28
15. Conclusión	34
16. Limitaciones del estudio	35
17. Cronograma de actividades	36
18. Anexos	37
19. Bibliografía	39

1. RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es la enfermedad autoinmune prototipo. Está caracterizada por la presencia de múltiples auto anticuerpos asociados a una enfermedad multisistémica. Los anticuerpos más comunes asociados al LES son los anticuerpos antinucleares y los anti-DNA de doble cadena. La presentación de la enfermedad, su curso, y pronóstico son impredecibles. La afección renal es una causa significativa de morbilidad y mortalidad. Hasta un 20 a 75% de los pacientes con LES desarrollan nefritis, con el 18% al 50% que progresan a enfermedad renal crónica. En general la prevalencia de la nefritis lúpica es mayor en niños que en adultos (50 a 67% vs 34 a 48%). De un 80 a 90% de los pacientes pediátricos con nefritis lúpica, desarrollan la misma dentro del primer año del diagnóstico. De un 10 al 20% ocurre entre el primero, al segundo año del diagnóstico. La presentación de la nefritis lúpica es muy variada, incluyendo una nefritis “silente”, hasta un síndrome nefrótico evidente. Aunque la correlación clínica e histopatológica frecuentemente se puede realizar, la presentación de varias clases de nefritis, puede sobreponerse. Incluso pacientes con las mismas manifestaciones clínicas pueden, tener diferente patrón histopatológico. La biopsia renal permanece como el estándar de oro para el diagnóstico de nefritis lúpica. El tratamiento de la misma está relacionado con la estadificación de la afección renal con base en los hallazgos histopatológicos. Múltiples esquemas han sido desarrollados para el tratamiento de la misma. Sin embargo, a pesar de los actuales esquemas, existe un porcentaje de pacientes con poca respuesta a estos, por lo que es imperativo encontrar nuevas opciones terapéuticas para la nefritis lúpica. Dentro de estas opciones, se encuentra la terapia biológica con rituximab, anticuerpo monoclonal anti CD 20. Estudios han demostrado remisión completa y parcial hasta en un 76% de los pacientes con nefritis lúpica clase IV. En México el rituximab es usado como terapia para nefritis lúpica en pacientes que no han respondido a terapias convencionales. A la fecha no se ha reportado la tasa de respuesta que estos pacientes presentan a esta terapia. En este estudio se valoró la tasa de respuesta de pacientes pediátricos con nefritis lúpica clase IV a terapia biológica con rituximab, valorando índices de actividad renal, incluyendo sedimento en el examen general de orina, tasa de filtración glomerular, proteinuria e índice albumina creatinina en caso de contar con este.

2. INTRODUCCIÓN

La nefritis lúpica es la inflamación del riñón secundaria a la enfermedad autoinmune prototipo, lupus eritematoso sistémico; suele diagnosticarse por la presencia de alteraciones en el examen general de orina, elevación de creatinina o hipertensión arterial. Es la manifestación más común en pediatría del lupus eritematoso sistémico, y puede variar desde una glomerulonefritis moderada hasta una enfermedad renal en fase terminal.

La nefritis lúpica (NL) es más común y severa en pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico (LES) que en pacientes adultos (1). Es una de las mayores causas de lesión renal aguda y enfermedad crónica en niños. La terapia con esteroides ha sido usada como primera línea de tratamiento desde 1970, y ha mejorado la sobrevida de pacientes con LES de un 50% hasta un 80%. Por años múltiples terapias inmunosupresoras, incluyendo pulsos de metilprednisolona, ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo, rituximab, y tacrolimus se han combinados con esteroides, mejorando las tasas de sobrevida de un 90% a 95%. Sin embargo, la efectividad de estas terapias permanece hasta cierto punto incierta, mostrando una buena respuesta al inicio del tratamiento, pero en estudios que examinan a largo tiempo la remisión de estos pacientes, esta no parece permanecer. Las infecciones fatales continúan como mayor complicación de terapia inmunosupresora agresiva, así como los efectos adversos correspondientes a cada esquema de tratamiento. La inducción a la remisión es el mayor objetivo de la terapia, con una terapia de mantenimiento, segura y efectiva por el mayor periodo de tiempo posible. La tasa de sobrevida de muchos estudios varía ampliamente debido a las diferencias de pacientes, la severidad de la enfermedad, factores raciales, comorbilidades, la histopatología renal y duración del seguimiento de los pacientes.

En 1974 la organización mundial de la salud formula la primera clasificación para la NL, la cual ha sido modificada para obtener un mayor entendimiento de la enfermedad. La clasificación actual de la nefritis lúpica desarrollada en 2003 realizada por la sociedad internacional de nefrología y patología renal, contempla las siguientes clases: Clase I, mínima mesangial, Clase II, mesangial proliferativa, Clase III focal, Clase IV difusa, Clase V membranosa y clase VI esclerosis avanzada.

La histopatología indica la severidad de la NL, y junto con las manifestaciones clínicas, determinaran el régimen de tratamiento y el pronóstico. A pesar de los significativos avances en el campo del tratamiento de la nefritis lúpica, hasta un tercio de los pacientes no responderá a la terapia inmunosupresora inicial (2). La evidencia actual en el tratamiento de pacientes con nefritis lúpica refractaria en pediatría, es pobre y las opciones incluyen el cambio de micofenolato de mofetilo por ciclofosfamida, o su uso en conjunto con tacrolimus (terapia multi target), así como el uso de rituximab.

El rituximab fue inicialmente usado en pacientes con neoplasias malignas de células B y actualmente es considerado como tratamiento para inducción a la remisión en pacientes que mostraron refractariedad al tratamiento estándar. Pocos estudios en pacientes pediátricos con NL existen actualmente. Es fundamental entonces conocer la respuesta que tienen los pacientes a esta terapia. En México, además, no existen estudios que reporten la respuesta que se ha logrado en pacientes con nefritis lúpica refractaria a terapia estándar con el uso de rituximab.

3. MARCO TEORICO

La afección renal en los pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico (LES) es más frecuente que en adultos, presentándose en 80% a 90% de los pacientes durante el primer año del diagnóstico y es predictor de pobre pronóstico. La enfermedad renal grave influye en la morbilidad y mortalidad de manera directa e indirecta, a través de las complicaciones derivadas del manejo inmunosupresor. La mortalidad es mayor en pacientes con NL que en aquellos que no la presentan. Impacta directamente en la calidad de vida, incidencia de infecciones, riesgo de septicemia grave y aumenta el riesgo de compromiso a nivel del sistema nervioso. También es un determinante importante para la elección del tipo y dosis del tratamiento inmunosupresor.

Prevalencia y Definición del compromiso renal en LES

La prevalencia del compromiso renal en lupus varía entre 60% y 90% de los niños con esta enfermedad en diferentes series, la prevalencia de NL difiere según los grupos de edad y el curso de la enfermedad, siendo más frecuente en adultos jóvenes (39%). Entre un 20% y un 50% de los pacientes con LES presentan alteración de la función renal o en el examen general de orina.

Con respecto a los resultados obtenidos por el Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus (GLADEL), se encontró que la enfermedad renal es significativamente más frecuente en mestizos y afrolatinoamericanos que en blancos; en adultos la falla renal aguda o crónica y la hipertensión arterial fueron más frecuentes en mestizos que en blancos y los afrolatinoamericanos tuvieron una frecuencia significativamente mayor de síndrome nefrótico en comparación con la población blanca.

La afectación renal del LES se caracteriza por su gran variabilidad histopatológica. La naturaleza y distribución de estas lesiones varían de glomérulo a glomérulo dentro de la misma biopsia e incluso puede ser polimorfa dentro de un mismo glomérulo [3, 4]. Con gran frecuencia hay afectación tubulointersticial y vascular. Lesiones agudas inflamatorias pueden coexistir con lesiones crónicas cicatriciales. En la mayoría de los pacientes, la afectación predominante es una glomerulonefritis por inmunocomplejos. Otras formas de afectación renal más raras son la nefropatía túbulo-intersticial y la microangiopatía trombótica asociada al síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

En pacientes con NL silente, las lesiones histológicas son por lo general leves (cambios mínimos o mesangiales), pero también se han demostrado lesiones más severas y de mal pronóstico (glomerulonefritis proliferativa difusa). Por lo tanto, mientras el compromiso clínico renal se presenta entre un 40% y un 75% de los pacientes con LES, el compromiso histológico renal puede presentarse en casi todos los pacientes. Todo ello hace que la interpretación de la biopsia renal sea en ocasiones muy complicada y que hayan sido múltiples los intentos de clasificaciones anatómopatológicas de esta enfermedad.

Manifestaciones Renales:

La proteinuria es el hallazgo dominante en la NL. El síndrome nefrótico se presenta entre el 29% y 65%. La hematuria microscópica persistente es frecuente y se puede encontrar entre un 32% y un 80%. Nunca se presenta como una manifestación aislada; la hematuria macroscópica es rara (1 a 2%) y presentándose más frecuentemente en la población pediátrica [5, 6, 7].

La hipertensión arterial se presenta en el 15% a 50% de los pacientes con NL. Siendo más común en aquellos que presentan formas más severas de NL (clase IV, 55%)

El 50% de los pacientes cursan con una disminución de la tasa de filtración glomerular y un aumento en los niveles de creatinina sérica.

Los pacientes con síndrome nefrótico presentan complicaciones derivadas de éste como la hipercolesterolemia, la aterogénesis acelerada y la trombosis de la vena renal.

HISTOPATOLOGIA

Los objetivos de la biopsia renal en NL son:

- 1) Diagnóstico de nefritis lúpica
- 2) Pronóstico de acuerdo a:
 - Clasificación histopatológica
 - Índices de actividad y cronicidad
- 3) Elección del tratamiento
- 4) Control del tratamiento

Índices de actividad y cronicidad

A partir de los trabajos del grupo NIH se inició la búsqueda de marcadores que nos permitieran elaborar hipótesis de pronóstico de la NL, a corto y a largo plazo, basados en elementos clínicos y anatomopatológicos.

En los últimos diez años se han ido acumulando evidencias sobre la utilidad de éstos índices. Muchos de los estudios al respecto han subrayado que el análisis semicuantitativo de las biopsias renales permite una estimación de la intensidad de actividad inflamatoria y de la cronicidad de las lesiones. Se han descrito que estos parámetros tienen un alto valor predictivo. Además son de suma utilidad para decidir si el tratamiento agresivo está o no indicado en un paciente determinado.

Marcadores séricos y urinarios de nefritis lúpica

Existe la necesidad de desarrollar nuevas formas diagnósticas de actividad de la enfermedad renal, utilizando marcadores biológicos para el seguimiento de los pacientes con nefropatía lúpica [8, 9] La mayoría de los estudios han sido realizados en adultos. Se ha estudiado que los niveles sanguíneos de TNF-alfa y de la IL6 son marcadores sensibles en presencia de la actividad lúpica [10,11, 12]. Además que en otros estudios que incluyen la histopatología informan que existe una relación significativa entre el grado de infiltración leucocitaria con y la expresión de IFN gama, IL10, IL12 e IL18, así como una correlación significativa entre la expresión tubulointerstitial de IL2, MCP1 y GATA-3 con el Índice de cronicidad histológico [10, 11].

En la literatura se informa que la MCP1, involucrada en la quimiotaxis de los monocitos se eleva en la orina de pacientes con nefropatía lúpica activa observándose que los niveles de MCP1 descienden en forma significativa con el tratamiento [13].

Las quimiocinas no sólo tienen la capacidad de estimular la migración celular, sino que bajo ciertas circunstancias pueden además, estimular también la proliferación celular, angiogénesis y la activación de los leucocitos. Las dos subfamilias más numerosas son la C-X-C y C-C, esta última subfamilia atrae monocitos, células T y células NK (natural killers) o asesinas naturales. De esta

subfamilia C-C las dos citocinas más comúnmente implicadas en el daño renal son la MCP1 y RANTES.

Existe evidencia de que la proteína inflamatoria de macrófagos alfa 1 (MIP) y MCP1 se relacionan con la respuesta a tratamiento en pacientes con nefropatía lúpica [13, 14].

En un estudio previo realizado en nuestro instituto, donde se incluyeron a 17 niños con diagnóstico de LES se les midió MCP-1 en sangre y en orina. Observamos que el MCP-1 en orina está significativamente elevado al momento del diagnóstico de LES en niños versus niños sanos [15].

Otros biomarcadores se han utilizado, la gelatinasa de neutrófilo asociada a lipocalina o NGAL se relaciona con la presencia de enfermedad renal aguda. Es una molécula de 22 kDa producida en los túbulos renales en respuesta a la lesión renal estructural y secretada a la orina. Actúa como un factor de crecimiento del epitelio [16]. En niños sometidos a cirugía cardiaca se observó que NGAL se asocia fuertemente con la gravedad de la lesión renal aguda [17], prediciendo el daño a largo plazo y la lesión profibrótica. Por lo tanto se concluyó que los pacientes con daño agudo más grave y niveles más elevados de estos biomarcadores al inicio de la LRA, serán quienes están en riesgo de progresar a ERC.

El lupus eritematoso sistémico se caracteriza por la **formación de auto anticuerpos, el depósito de complejos inmunes y finalmente el daño a órgano blanco**. Dada la amplia evidencia que implica las anormalidades en las células B en LES, se ha desarrollado un particular interés en el desarrollo de intervenciones que tienen como objetivo las células B por múltiples mecanismos.

El lupus se caracteriza por la generación de gran cantidad de auto anticuerpos dirigidos contra la cromatina y una amplia variedad de antígenos propios; donde la pérdida de la tolerancia por células B aparenta jugar un rol muy importante en la enfermedad. Esto se ha evidenciado al observarse que muchos pacientes con LES expresan desde años antes auto anticuerpos en ausencia de enfermedad clínica. Hasta un 50 a 75% de células B inmaduras recién emergentes de medula ósea pueden ser autoreactivas. Por lo que múltiples censores para estas células auto reactivas ocurren entre el estadio de medula ósea y su salida periférica, aunque a pesar de esto un 20% de las células B permanece reactiva a antígenos nucleares propios.

PAPEL DE LAS CÉLULAS B EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Las células B juegan un papel crítico en la regulación adecuada de la respuesta inmune, normalmente proveen inmunidad protectora sin autoinmunidad. El balance en el compartimiento de células B es alcanzado a través de la fina regulación de la participación de múltiples poblaciones de células B con diferentes funciones, dependientes e independientes de anticuerpos. Ambos tipos de funciones permiten a las células B modelar otros componentes del sistema inmune, tanto adaptativo como innato. **Las funciones de las células B independientes de anticuerpos incluyen la presentación de antígenos, la activación y polarización de células T y la modulación de células dendríticas**. Muchas de estas funciones son mediadas por la habilidad de las células B para producir citocinas y quimiocinas inmuno reguladoras y por su contribución crítica para el desarrollo del tejido linfóide y su organización, incluyendo el desarrollo de tejido linfóide terciario ectópico. Adicionalmente, la versatilidad funcional de las células B les permite jugar tanto un papel protector como patogénico en la autoinmunidad. Por lo tanto, la disfunción de las células B ha sido implicada críticamente en la fisiopatología del lupus eritematoso sistémico, una enfermedad compleja caracterizada por la producción de auto anticuerpos y un involucro clínico heterogéneo.

La ruptura en la tolerancia inmunológica desarrollada por las células B es un evento que se desarrolla de manera temprana en el proceso de la enfermedad y puede deberse a múltiples vías, incluyendo alteración en factores que **afectan la activación de las células B, la longevidad de las mismas y el proceso de apoptosis**. Una vez que la tolerancia sufre ruptura, los auto anticuerpos contribuyen hacia la autoinmunidad por múltiples mecanismos incluyendo complejos inmunes mediados por reacción de hipersensibilidad tipo III, así como citotoxicidad dependiente de anticuerpos, y por la producción de citosinas patogénicas por la respuesta inmune innata, incluyendo INF α , TNF e IL-1 [18].

Los mecanismos dependientes de anticuerpos producen como consecuencia obvia, resultado de la pérdida de tolerancia por células B, el desarrollo de auto anticuerpos [18]. Estos auto anticuerpos son producidos por células plasmáticas de vida prolongada y por plasmablastos de vida más corta, algunos de los cuales son generados a través de centros germinales, mientras que otros cruzan los centros germinales y se diferencian en fuentes extrafoliculares [19].

El papel de las células B en la tolerancia inmunológica es fundamental. Dado que hasta 55 a 75% de receptores de células B son auto reactivas. Los mecanismos estrictos de tolerancia son requeridos para eliminar este repertorio de células B. Existe evidencia de la ruptura de la tolerancia de células ocurre de manera temprana en pacientes con LES y puede predecir o provocar anormalidades inmunológicas. En el caso de los pacientes con LES, se ha demostrado por la presencia temprana de ANAs. [20]. La tolerancia central se lleva a cabo en la medula ósea, con el fin de eliminar las células B autoreactivas primarias. Las células B que cruzan esta tolerancia central, migran hacia el bazo donde se desarrollan a células B maduras. En este punto, las células B autoreactivas son reguladas por puntos de verificación periféricos, incluyendo: **delección, anérgia, exclusión folicular y la ignorancia clonal** [19].

Múltiples alteraciones genéticas afectan el compartimiento de las células B, descrito en modelos animales, y muchos de estos defectos comparten un camino común, representado por la pérdida de tolerancia de células B. Al momento mínimo tres categorías de defectos que pueden llevar a un fenotipo Lúpico han sido descritos. 1. Activación de células B. 2. Vida media de las células B (asociación a BAFF) y 3. Procesamiento de células apoptóticas/auto antígenos.

Los mecanismos de tolerancia independiente de células B, incluye los receptores tipo Toll endosomales, los cuales han mostrado importante papel en la regulación de la tolerancia por medio de células B [19].

La regulación de las células B en los pacientes con lupus eritematoso sistémico se encuentra deficiente, contribuyendo a la producción de auto anticuerpos, citosinas e incremento en la presentación de antígenos hacia las células T [20]. El incremento en la disponibilidad de células T ayuda a la diferenciación de células B, producción de factores que favorecen su proliferación y diferenciación (incluyendo BAFF e IL-21), así como su activación por vía TLRs, lo cual en conjunto contribuye a la autoinmunidad. Aunque diferencias intrínsecas en la activación y vías de señalización de las células B, también ha sido descrita en modelos murinos de LES [21].

El papel de otras células como las células dendríticas para modular la respuesta de las células B, mediante la secreción de citosinas también esta descrita [19]. Otro grupo celular de importancia corresponde a los neutrófilos, cuya patogénesis asociada a los NETs (neutrophil extracellular traps) con contenido antimicrobial y cromatina se ha asociado a la formación de auto anticuerpos contra DNA [19].

Se han descrito también variaciones genéticas que codifican para moléculas adaptadoras como BLK, BANK y PTPN22, lo cual contribuye a la selección alterada de células B auto reactivas y la activación de células B mediada por antígenos. Las células B de memoria han mostrado una disminución moderada en la expresión del FCGR2B (Inhibidor de receptor de Fc), y células B de ratones estudiados in-vitro han mostrado alteración en la producción de citosinas al realizarse la unión de los ácidos nucleicos y sus complejos inmunes. La célula plasmática mantiene un incremento en su vida media como resultado de las citosinas y productos estromales producidos en medula ósea, y se ha propuesto que estos son la fuente de los auto anticuerpos Anti-Ro y Anti-Sm, los cuales suelen ser refractarios a la modulación por terapia inmunosupresora o terapia dirigida contra células B. Por el contrario, los plasmablastos (Células B progenitoras en circulación), son la fuente de los auto anticuerpos contra el DNA de doble cadena (Anti DNAs), cuyos niveles fluctúan en algunos

pacientes en asociación con las variaciones en la actividad de la enfermedad y pueden ser más dóciles ante la terapia contra células B[21].

Balance entre funciones pro inflamatorias y protectoras de células B	
Funciones que inducen autoinmunidad	Funciones que suprimen autoinmunidad
Activación de células T	Anergia de células T
Citocinas de tipo Th1	Citocinas de tipo Th2
Inhibición de células T reguladoras	Expansión de células T reguladoras
Reclutamiento de células dendríticas	Inhibición de células dendríticas por IL-10
Creación de auto anticuerpos patógenos	Creación de anticuerpos protectores
Citocinas proinflamatorias tipo TNF, INFγ, IL-12p40, IL 6	Citocinas anti inflamatorias tipo IL-10, TGF- β
Formación de tejido linfoide ectópico	
Tomado de: Rheum Dis Clin N Am 36 (2010) 109–130	

TERAPIAS DIRIGIDAS HACIA CELULAS B EN LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

La mortalidad y morbilidad de los pacientes con lupus eritematoso sistémico ha mejorado significativamente durante las últimas décadas. En los 50's, la supervivencia a 4 años era aproximadamente del 50%, actualmente los estudios estiman una tasa de supervivencia de 5 a 10 años del 96% y 85% respectivamente. Sin embargo, existe un grupo de pacientes que continúan con manifestaciones agresivas de la enfermedad, con poca respuesta a terapia convencional. El desarrollo continuo de terapias menos tóxicas, con menos efectos adversos ha llevado al desarrollo de terapia biológica dirigida, para pacientes que han mostrado refractariedad o poca tolerancia a la terapia tradicional. Debido a la dificultad para desarrollar terapias en estos pacientes, actualmente contamos con más de 50 años en que no se ha aprobado nuevas terapias para el tratamiento de esta enfermedad autoinmune. Por otra parte, el entendimiento acerca de la patogénesis del LES, ha permitido crecer de manera sustancial en comparación con décadas previas, llevando al incremento en el desarrollo de terapias biológicas prometedoras.

Diferentes abordajes cuyo objetivo representa las células B ha sido usadas: con anticuerpos monoclonales dirigidos contra moléculas específicas de células B (Ejemplos: Anti CD 20); con inducción de vías de señalización contra células B (ejemplo anti CD 22); con bloqueo de supervivencia de células B y bloqueo de factores de activación de células B, así como bloqueo de interacciones co-estimuladoras entre células B y células T. Actualmente muchas de estas terapias se encuentran en estudios clínicos o están en desarrollo de los mismos [20].

TERPIA CON ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI CD 20

El uso de anticuerpos monoclonales anti CD 20 (rituximab) cuenta con la más amplia información clínica respaldada acerca de terapia de depleción de células B. El CD 20 es miembro de la familia Tetraspan de proteínas integrales de membrana y es específicamente expresada en células B inmaduras, vírgenes y de memoria, así como células B de cuerpos germinales, pero no en células pre B o células plasmáticas. El papel in vitro del rituximab puede desarrollar muerte de células B por vía de citotoxicidad mediada por complemento, por citotoxicidad mediada por anticuerpo o por

inducción de apoptosis. El efecto de la depleción de células B en los tejidos es menor que en sangre periférica, en donde puede ocasionarse una depleción incompleta. Este punto puede ser representativo en ciertas enfermedades donde la depleción de clones auto reactivos de células B puede ser crítico para el efecto terapéutico.

El rituximab fue aprobado en 1997 para el tratamiento de linfoma y en 2006 como tratamiento para la artritis reumatoide refractaria a tratamiento a anti TNF. De igual manera la terapia con rituximab ha mostrado beneficio en el tratamiento de otras enfermedades autoinmunes [20]. Su efecto es esperado hasta en 6 a 9 meses en un 80% [22]. Y sus efectos adversos son mínimos, incluyendo infecciones y reacciones relacionadas a la infusión. Si bien el rituximab no está aprobado por la FDA para su uso en nefritis lúpica en niños si se han reportado múltiples (A. Klein, 2009) estudios con beneficios no solo en afectación renal, abarcando efectos favorables en afectación hematológica y neurológica.

Entre el 40% y 70% de los pacientes con LES desarrollara nefritis lúpica, y las consecuencias pueden ser devastadoras. Incluso con terapia agresiva, tasas de enfermedad renal terminal a 5 y 10 años es de un 10%. Por otra parte, la terapia estándar está asociada con una importante gama de efectos adversos y toxicidad acumulada. El uso prolongado de esteroides esta además asociada con un incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular prematura [22].

Recientemente, Lu y colaboradores publicaron un estudio con la experiencia del uso de rituximab en pacientes con LES con enfermedad severa y refractaria a terapia convencional inmunosupresora, hasta ahora el reporte más completo. Seis meses después del tratamiento inicial, el 42% y el 47% de los pacientes mostraron remisión completa y parcial respectivamente. Entre los pacientes seguidos por 7.5 años, 1 permaneció con el efecto de depleción de células B por más de 7 años y el 53% de los pacientes mostraron una reactivación de la enfermedad. El 80% de estos pacientes fueron tratados nuevamente con rituximab con buena respuesta [20].

Ramos-Casals y colaboradores reportaron también resultados favorables a través de una revisión sistemática de 188 casos de la literatura entre 2002 y 2007. En esta última revisión el 52% de los pacientes recibieron de manera concomitante tratamiento con ciclofosfamida, y una alta tasa de respuesta fue reportada (98%)[20]. Por otra parte la Universidad de California de Los Ángeles reporto recientemente su experiencia con el uso de Rituximab en 35 pacientes hispanos y afro americanos con LES refractario. Estos investigadores observaron respuesta significativa clínica e inmunológica, con un beneficio particular en la artritis y la nefritis [20]. Por lo tanto, estos resultados apoyan la conclusión del uso de terapia de depleción de células B como efectiva para pacientes con LES refractario a terapia inmunosupresora estándar. Cabe resaltar, que la terapia combinada de rituximab y ciclofosfamida puede ofrecer sinergia entre ambos sobre las células B, incluso si no se usa la combinación de manera directa [20].

Sin embargo, a pesar del considerable entusiasmo del rituximab en pacientes con LES, existen 2 estudios placebo controlado, uno con pacientes sin afectación renal (estudio EXPLORER) y otro en pacientes con afectación renal (Estudio LUNAR), donde no se logró evidenciar las metas primarias. En el 2008 el Colegio Americano de Reumatología en su reunión anual, Merrill y Colaboradores reportaron el estudio EXPLORER, como un estudio randomizado, doble ciego, placebo controlado fase II/III, multicéntrico, que comparaba el uso de placebo en un estudio randomizado 2 a 1, en 257 pacientes con LES. Ambos grupos con significativa disminución en el índice de actividad BILAR y

SLEDAI. El análisis posterior demostró una disminución en la tasa de reactivaciones, así como reactivaciones menos agresivas [22].

Aunque muchas manifestaciones de LES han mostrado mejoría con el tratamiento de depleción de células B en series de casos y otros estudios, no se ha reportado respuesta clínica órgano específica en estudios a excepción del estudio LUNAR con pacientes con nefritis lúpica. Además, teóricamente la respuesta al tratamiento se ve influida por la fisiopatología de cada manifestación, observándose mejoría principal en aquellas manifestaciones mediadas por células B, como lo es el caso de las citopenias [20].

A pesar de esto, existen razones para considerar que el uso de rituximab puede mostrar beneficio para el tratamiento de la nefritis lúpica. Gunanarsson y colaboradores evaluaron la combinación de ciclofosfamida y rituximab en 18 pacientes con nefritis lúpica clase IV (10 clase III/IV, 7 clase V y 1 desconocida). Con biopsias renales de control, que mostraron mejoría en clase histopatológica, y actividad renal de la enfermedad en la mayoría de los pacientes. En otro estudio similar de 10 pacientes con nefritis lúpica tratados con rituximab y prednisolona (a 0.5 mg.kg.di por 10 semanas y posteriormente 4 mg cada dos semanas), Sfrikakis y colaboradores encontraron una remisión total en cinco y una remisión parcial en otros tres pacientes [20].

RITUXIMAB EN NEFRITIS LUPICA

La nefritis lúpica es el mayor determinante del pronóstico de los pacientes con lupus eritematoso sistémico y su tratamiento continúa siendo un reto. En diversos estudios se ha reportado la respuesta a tratamiento con rituximab en nefritis lúpica, principalmente en pacientes con refractariedad a tratamientos estándar como micofenolato, ciclofosfamida, azatioprina e hidroxicloroquina [23]. En alguno de ellos se han utilizado 2 a 3 dosis de 375 mg.m², acompañada de uso de esteroides, donde se ha reportado remisión de la nefritis lúpica en un rango de 3.5 meses. [7]. Si bien se ha reportado también recaída, que ha ameritado segunda dosis de rituximab. La remisión ha sido valorada considerando los valores anormales de la función renal, incluyendo niveles de albumina, proteinuria, y cistatina. Sin embargo, los estudios en pacientes pediátricos aún son pocos, a diferencia de lo reportado en adultos donde se ha demostrado la eficacia del uso de rituximab en pacientes con nefritis lúpica refractaria [24]. En Estudios observacionales y registros, se ha reportado una respuesta completa o parcial renal a 6 y 12 meses del 67 y 77% respectivamente. En estos estudios observacionales, el rituximab ha mostrado ser eficiente en nefritis lúpica, tanto proliferativa como membranosa. Estudios histopatológicos han demostrado mejoría en la actividad renal [23]. Algunos de estos estudios se han desarrollado con la presencia de biopsia renal poco tiempo antes del inicio del rituximab, en los cuales la actividad renal fue clasificada y confirmada. En este tipo de estudios se ha reportado una respuesta completa del 40% y respuesta parcial del 37%, mientras que un 21% no presentó respuesta. **La respuesta total a rituximab fue del 77%** [23]. El otro grupo de pacientes tratados con rituximab corresponde a aquellos en los que la biopsia renal fue obtenida en etapas tempranas de la nefritis lúpica. En estos estudios se obtuvo una respuesta comparable, aunque menor, con una respuesta completa del 27%, respuesta parcial del 32% y sin respuesta en un 30% de los casos, con una respuesta total del 70%. Las mayores tasas de respuesta se reportaron en histopatología mixta en comparación con clases puras IV y V. Dentro de estos estudios observacionales, la mayor cantidad de pacientes reportadas

ha sido de 42 y con base en clases histopatológicas, se han reportado máximo 9 pacientes con nefritis lúpica clase IV [23].

Posterior a los resultados obtenidos en el estudio EXPLORER, se desarrolló el estudio LUNAR (Lupus Nephritis Assessment with Rituximab). Desafortunadamente, este estudio también falló en alcanzar su objetivo principal de mostrar una superioridad del 20% en la proporción de pacientes que alcanza la remisión parcial o completa a 52 semanas. Considerando nuevamente el diseño del estudio como probable contribución para la ausencia de éxito [22]. En este estudio se reportó una respuesta completa del 26.4%, a la semana 52, con una respuesta a placebo en un 30.6% a la misma semana. En este punto un 30.6% de los pacientes alcanzaron una respuesta parcial con rituximab, y un 15.3% de los pacientes con el grupo de pacientes que recibió placebo. Combinando la respuesta parcial y total un 57% de los pacientes en el brazo de rituximab, y un 45.9% de los pacientes en el brazo placebo. Por otra parte el grupo tratado con rituximab mostro una mejoría importante a nivel serológico considerando los niveles de complemento C3, C4 y anti DNAs. Además la dosis de esteroide fue menor entre la semana 1 y 52 en el grupo de pacientes que recibió rituximab [23]. Otro dato que fue relacionado con la discrepancia entre los efectos positivos de rituximab en estudios observacionales y el estudio LUNAR fue que este último incluyo una alta proporción de población no blanca, conocida por presentar nefritis lúpica más severa. Así como que en el caso del estudio LUNAR, el 54% de los pacientes fue tratado como recaída, mientras que en los estudios observacionales el tratamiento fue aplicado a pacientes que no respondieron a terapia previa.

Por otra parte se ha reportado el uso de rituximab en pacientes con nefritis lúpica, sin uso de esteroides. Con resultados donde se observa una remisión completa de hasta 52% al año del tratamiento, con menor tasa de exacerbaciones renales, donde los pacientes no requirieron uso prolongado de esteroides (más allá de 2 semanas). Este estudio es actualmente desarrollado a mayor escala, como estudio multicentrico RITUXILUP. Y planea reportar la no inferioridad del esquema de rituximab, metilprednisolona y MMF, vs metilprednisolona, prednisona y MMF [22]. Li y colaboradores, en un estudio con rituximab administrado como monoterapia en 9 pacientes, pareció ser igual de efectivo que al administrarse de manera combinada con ciclofosfamida intravenosa en 10 casos. Sin embargo, el número limitado de pacientes en este caso hace obligatorio la presencia de más estudios que corroboren dicho resultado. Incluso el uso de dos dosis de ciclofosfamida en combinación con rituximab ha mostrado una buena respuesta a nivel renal a 6 meses de tratamiento [23].

El estudio RING (Rituximab para Remision de nefritis Lúpica), es otro estudio actualmente en desarrollo, cuyo objetivo es evaluar el uso de rituximab en pacientes que han tenido 6 meses de terapia estándar con falla en alcanzar la remisión [22].

Por otra parte la mayoría de estudios actualmente se han enfocado en la respuesta clínica, además de que la respuesta a nivel histopatológico es limitado. Considerando la respuesta histopatológica de 36 biopsias de seguimiento publicadas, exista mucha discrepancia asociada a la estandarización en el procedimiento de la toma de biopsia. Así como, en los tiempos para la realización de la misma. En el estudio realizado por Li et al., la repetición de las biopsias fue realizada en 11 de 19 pacientes, los cuales mostraron respuesta completa o parcial y quienes fueron a una segunda biopsia para la reclasificación histopatológica, observándose una mejoría en la mayoría de estos pacientes [23].

De igual manera a nivel clínico los estudios no han sido uniformes para valorar la respuesta renal, aunque la mayoría contempla la proteinuria menor a 0.5 gr.día, combinada con la normalización o mejoría en la creatinina sérica y otras variables relacionadas a la nefritis [23].

Por otra parte los estudios acerca del seguimiento de los pacientes con rituximab son limitados. En un estudio por Boletis y colaboradores, 6/10 pacientes con NL proliferativa mostraron respuesta sostenida a los 38 meses de seguimiento. Catapano y colaboradores demostraron una reducción continua de la proteinuria basal hasta por 2 años. Se ha reportado además, que el efecto de rituximab suele ser mayor en pacientes que aún no desarrollan un daño renal establecido. De igual manera se ha reportado que el efecto de rituximab suele ser mayor en pacientes con menor severidad clínica de la enfermedad [23].

Los principales efectos adversos reportados han sido reacciones adversas a la infusión así como procesos infecciosos.

4. ANTECEDENTES

Existen pocos estudios acerca del tratamiento de nefritis lúpica refractaria en población pediátrica que recibe tratamiento con rituximab. La mayoría de los estudios se han realizado en población adulta. Se han realizado pocos estudios que incluyan población hispana y específicamente en población mexicana no existen estudios actualmente reportados.

En 2012 se publicó en *Arthritis and Rheumatism* el estudio LUNAR, estudio placebo controlado, multicéntrico, randomizado y doble ciego en pacientes de 16 a 75 años, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad del uso de rituximab en pacientes con nefritis lúpica, como tratamiento concomitante a esteroides y micofenolato. En este estudio se valoró la respuesta al tratamiento en la semana 52. Este estudio conto con población hispana en menor proporción, siendo la mayoría de la población de raza blanca. En este estudio no se alcanzaron las metas primarias; pero se reportó una tasa del 56.9%, con una disminución en el uso de esteroide y en el índice el actividad de la enfermedad. Posteriormente múltiples estudios tanto en población adulta como pediátrica, han tenido como objetivo valorar la respuesta a tratamiento con rituximab en nefritis lúpica refractaria. La mayoría de ellos contempla nefritis lúpica clase IV, siendo nueve pacientes el máximo de pacientes reportados con estas características. Otros estudios contemplan nefritis lúpica clase III y clase VI; si bien la nefritis más común corresponde a la IV.

Otros estudios valorada la tasa de recaída en pacientes pediátricos con nefritis lúpica refractaria posterior al uso de rituximab, reportándose hasta un 100% libre de recaída a 36 meses. Lo cual puede considerarse como un buen efecto terapéutico a largo plazo.

En nuestro instituto la experiencia clínica observada en valores bioquímicos sugiere la buena respuesta al usar esta terapia. Hasta el momento no contamos con estudios que corroboren esta respuesta.

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Durante la toda la evolución de los pacientes pediátricos con lupus la nefropatía lúpica se puede presentar con diferentes manifestaciones clínicas en casi el 100% de los casos. Esta afección determinará también el pronóstico de estos pacientes. Sumando a estos factores que la población Mexicana se considera dentro del grupo de los pacientes que cursan con nefritis lúpica más agresiva, es imperativo contar con terapias efectivas para el tratamiento de esta afección en lupus. Por otra parte, actualmente existe un grupo de pacientes que no responde a la terapia convencional para la nefritis lúpica, por lo que evolucionara a etapas más avanzadas, con el peor pronóstico que esto conlleva y con la posibilidad de evolucionar a enfermedad renal terminal. Las terapias actuales para enfermedad refractaria son muy variadas, sin embargo ninguna de ellas ha mostrado gran ventaja al compararse en estudios de mayor impacto. El caso de Rituximab para nefritis lúpica refractaria no ha sido la excepción, observándose en estudios previos como el estudio Explorer, o el estudio LUNAR que no se ha logrado los resultados esperados. La experiencia reportada por otros centros ha sido considerable y con buenos resultados. Considerando el mecanismo de acción del rituximab y el papel de las células B en la fisiopatología del lupus eritematoso sistémico, hace esperado que mayores estudios confirmen su efectividad, como terapia en nefritis lúpica refractaria. Es importante también conocer el resultado obtenido en diferentes centros reumatológicos al utilizar rituximab como terapia en pacientes con nefritis lúpica refractaria, en diferentes grupos de población y por consecuencia ampliar los resultados reportados en población pediátrica. Por lo descrito previamente, el siguiente estudio tuvo como objetivo, conocer las tasas de respuestas obtenidas en pacientes pediátricos con nefritis lúpica clase IV que recibieron rituximab como tratamiento de segunda línea por poca respuesta a la terapia convencional.

6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la respuesta al tratamiento con Rituximab en pacientes pediátricos con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico con nefritis lúpica clase IV en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

7. JUSTIFICACIÓN

En México se desconoce la respuesta al tratamiento con rituximab en pacientes pediátricos con Lupus Eritematoso Sistémico. El Hospital Infantil de México es un hospital de concentración, y uno de los principales centros reumatológicos en el país, por lo que conocer la respuesta al tratamiento con rituximab en pacientes con nefritis lúpica es de suma importancia para la comunidad médica encargada de la atención de este grupo de pacientes.

Los estudios que describen la respuesta a tratamiento de nefritis lúpica refractaria en pediatría son mínimos. Por lo que la realización de más estudios acerca de este tema es muy importante, de manera que se pueda disminuir la cantidad de pacientes que continúen con enfermedad refractaria a estos tratamientos o en caso contrario limitar los efectos adversos de la exposición a terapias de alto riesgo.

8. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Determinar la respuesta al tratamiento con Rituximab en los pacientes pediátricos con diagnóstico con nefritis lúpica clase IV que acuden al Hospital Infantil de México Federico Gómez.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Describir las características clínicas y serológicas de los pacientes con buena/mala respuesta a terapia con rituximab en la población seleccionada.
- Identificar factores asociados a la buena/mala respuesta a la terapia con rituximab en la población seleccionada.
- Comparar la tasa de respuesta obtenida con la reportada en la literatura internacional.

9. MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

- Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo.

PROCEDIMIENTOS REALIZADOS

- Identificar a los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico con base en criterios ACR 1997 o SLICC 2012, que presentaron nefritis lúpica clase IV determinada por biopsia renal.
- Dentro del grupo previo se identificó a los pacientes que recibieron tratamiento estándar y que se consideraron candidatos a recibir tratamiento con rituximab por afección renal.
- Revisión de expedientes de los pacientes que cumplían con los criterios previos, identificándose las condiciones previas al iniciar el tratamiento con rituximab, con base en determinantes de actividad renal. (Proteinuria, creatinina, sedimento urinario, relación albumina creatinina, biopsia renal).
- Determinar el estado posterior a terminar terapia con rituximab con base en criterios de actividad renal.
- Describir en el caso de ser posible, la tasa de respuesta a tratamiento con base en criterios de respuesta ACR, EULAR o CARRA.
- Señalar el índice de actividad para LES, por MEX-SLEDAI previo y posterior al tratamiento con rituximab.

10. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Las variables a considerar fueron las determinantes de respuesta a tratamiento con rituximab, incluyendo proteinuria, relación albumina creatinina, sedimento urinario y niveles de creatinina. Por último se consideró la tasa de respuesta obtenida con el tratamiento, clasificada como respuesta parcial, completa o remisión.

VARIABLES CUALITATIVAS NOMINALES

SEDIIMENTO URINARIO: Se considera al análisis microscópico de los elementos sólidos o celulares presentes en examen general de orina posterior a la centrifugación del mismo. Considerándolo como “sedimento activo” al presentar eritrocitos, proteínas, cilindros o leucocitos y considerándolo como “sedimento inactivo” al no contar con ningún elemento previamente descrito.

VARIABLES CUANTITATIVAS CONTINUAS

REPORTE DE PROTEINURIA EN RECOLECCIÓN DE ORINA DE 12 HORAS: Se considera a la cantidad de proteína presente en una muestra de orina recolectada por 12 horas. Considerando rango nefrótico a la presencia de más de 40 mg por metro cuadrado por hora, en rango significativo con proteinuria de 4 a 40 mg por metro cuadrado por hora y negativa al ser menor a la cifra previa.

NIVELES DE CREATININA Y DE FUNCIÓN RENAL CON BASE EN NIVELES DE CREATININA: Considerando el valor de creatinina con valor de referencia según la edad, reportado en mg/dl, y determinando la función renal con base en formula de Schwartz Bedside reportada como ml/min/1.73 m², considerando niveles de creatinina y talla del paciente.

RELACIÓN ALBUMINA/ CREATININA URINARIA: Resultado del cociente de los niveles de albumina reportado sobre los niveles de creatinina en orina, considerando rango positivo al ser este mayor a 0.2 mg/mg.

VARIABLE ORDINAL

TASA DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON RITUXIMAB: Considerando la tasa de respuesta como respuesta mínima, respuesta parcial o moderada, respuesta completa y remisión, con base en criterios ACR, EULAR, o CARRA, que incluyen niveles de creatinina, tasa de filtrado glomerular, proteinuria en orina, sedimento urinario y relación albumina/creatinina.

11. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS en su versión 22.0) se realizó una estadística descriptiva de los las variables asociadas a la tasa de respuesta de nefritis lúpica, considerando también el estado previo de los pacientes en relación al índice de actividad del lupus eritematoso sistémico.

12. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Con base en la Ley General de Salud, en el título segundo, sobre los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, capítulo I, artículo 17 se describe que los estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y en aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, incluyendo la revisión de expedientes clínicos, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta pertenecen a un **riesgo de investigación ausente**.

13. RESULTADOS

Al realizar la búsqueda inicial de los pacientes pediátricos atendidos en nuestra institución con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico con afectación a nivel renal y que recibieron tratamiento con rituximab en los últimos 5 años se obtuvieron un total de 17 pacientes. De estos resultados se eliminaron 3 expedientes, dos de ellos por descartarse el diagnóstico de lupus durante su evolución y uno de ellos por no contar con biopsia renal. Obteniendo un resultado final de 14 pacientes que cumplían los criterios para el estudio actual.

Dentro de los datos epidemiológicos del grupo de pacientes (Tabla 2) el 100% fue del sexo femenino, con una edad promedio de 10.9 años.

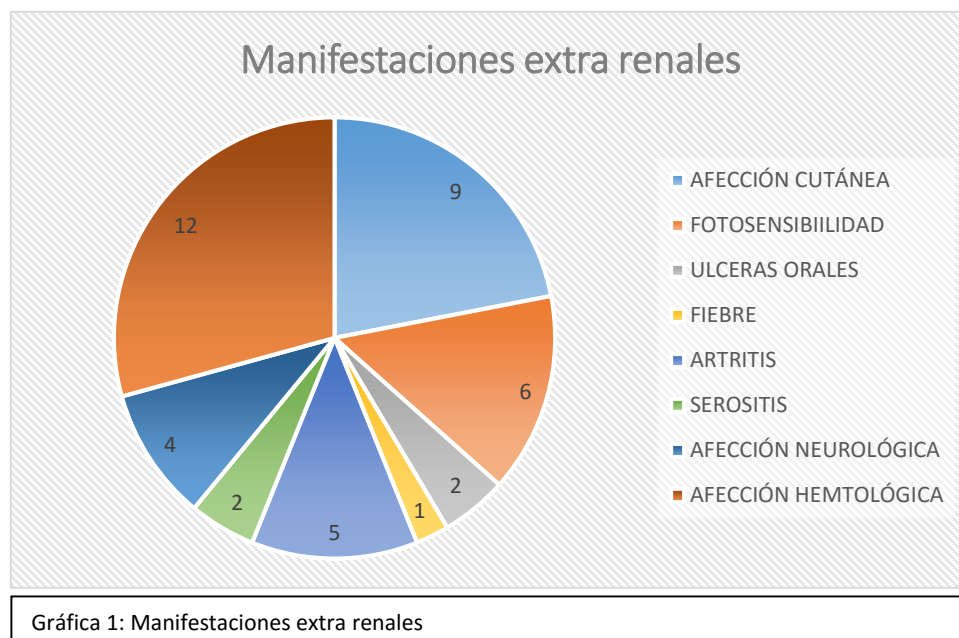
EDAD	8 – 16 años (10.9)
HOMBRES	0
MUJERES	15 (100%)

Tabla 2: Datos epidemiológicos

Valorando las características clínicas extrarenales asociadas a la enfermedad, la mayoría de los pacientes presentaron afección hematológica y cutánea, reportándose hasta en un 85.7% y un 64.2% de los casos, seguida por artritis y afección neurológica (Tabla 3, Gráfica 1).

CARACTERÍSTICA CLÍNICA	NÚMERO DE PACIENTES
AFECCIÓN CUTÁNEA	9 (64.2%)
FOTOSENSIBILIDAD	6 (42.8%)
ULCERAS ORALES	2 (14.2)
FIEBRE	1 (7.1%)
ARTRITIS	5 (35.7%)
SEROSITIS	2 (14.2%)
AFECCIÓN NEUROLÓGICA	4 (28.5%)
AFECCIÓN HEMATOLÓGICA	12 (85.7%)

Tabla 3: Manifestaciones clínicas extra renales

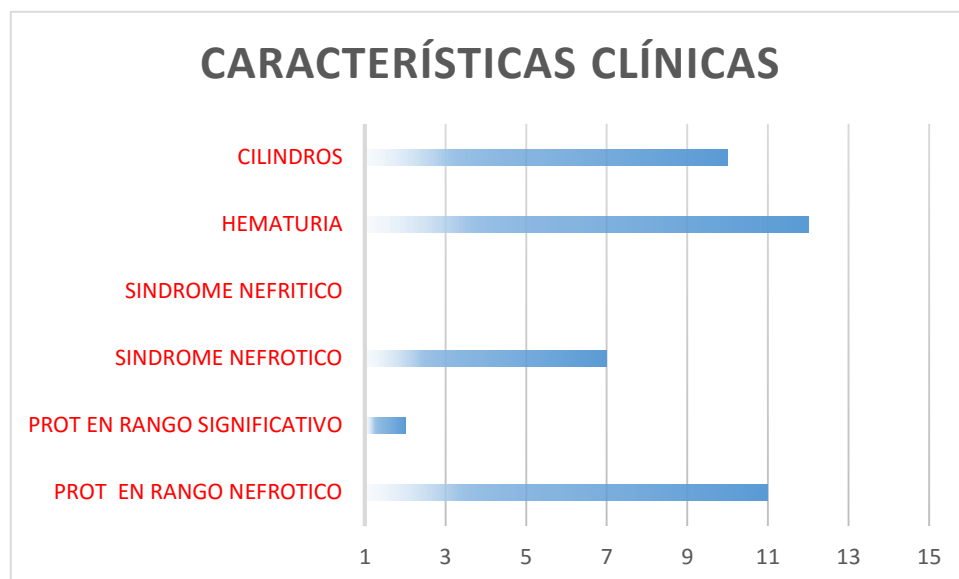


Al valorar el índice de actividad (MEX SLEDAI) de los pacientes previo a rituximab se obtuvo un puntaje mínimo de siete puntos y el puntaje máximo reportado fue de 18 puntos con un promedio de 9.8.

Con relación a la afectación renal, las presentaciones clínicas fueron variadas, incluyendo síndrome nefrótico, síndrome nefrítico, hematuria, y alteración en el sedimento con presencia de cilindros de distintas clases. La manifestación global fue la presencia de proteinuria, presentándose hasta en un 92.8% de los casos, principalmente como proteinuria en rango nefrótico y en un 50% como síndrome nefrótico. Un 7.1% de los pacientes se presentó como síndrome nefrótico/nefrítico (Tabla 4, gráfica 2)

MANIFESTACIÓN RENAL	PACIENTES / PORCENTAJE
PROTEINURIA EN RANGO NEFROTICO	11 (78.5)
PROTEINURIA EN RANGO SIGNIFICATIVO	2 (14.2)
SINDROME NEFROTICO	7 (50)
SINDROME NEFRITICO	1 (7.1)
SINDROME NEFROTICO/NEFRITICO	1 (7.1)
HEMATURIA	12 (85.7)
CILINDROS	10 (71.4)

Tabla 4: Características clínicas de la afección renal



Gráfica 2: Características clínicas de la afección renal

Todos los pacientes contaban con biopsia renal. El momento de realización de la biopsia fue previa al inicio de tratamiento con rituximab. El reporte en todos los casos fue NL clase IV, y dos pacientes con clase combinada IV más V. En un paciente no se reportó índices de actividad ni de cronicidad. Ningún paciente contaba con relación albumina creatinina en orina (Tabla 5). Un paciente requirió una segunda biopsia por recaída. Es importante señalar que ninguna de las biopsias renales contaba con reporte de inmunofluorescencia.

PACIENTE	BIOPSIA RENAL CLASE	INDICE DE ACTIVIDAD (24)	INDICE DE CRONICIDAD (12)	CREATININA SERICA Mg/dl	TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR (ml.min.1.73.m2)
1	IV-G	11	4	1	66
2	IV-G	8	1	0.6	106
3	IV	6	2	0.9	73
4	IV	13	2	1.5	43
5	IV	9	3	1.1	49
6	IV	13	0	1.3	58
7	IV	8	0	0.5	129
8	IV	7	4	0.7	85
9	IV	12	2	0.6	92
10	IV			1.2	53
11	IV	5	2	1.4	47
12	IV	6	2	0.8	204
13	IV	8	2	0.4	140
14	IV	18	2	4.6	14.8

Tabla 5: Características histopatológicas e índices renales

A nivel serológico se reportó positividad en el 100% de los casos para anticuerpos antinucleares en títulos altos, con positividad también del 100% de los casos para anticuerpos anti DNA doble cadena. Se presentó la limitación de no contar con la determinación de los mismos tipos anticuerpos en todos los pacientes, incluyendo anticuerpos asociados a síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y una mínima cantidad de pacientes que contaban con determinación de anticuerpos anti nucleosomas y anti Sm. (Tabla 6)

ANTICUERPOS ANTINUCLEARES	ANTI DNA	ANTI SM	ANTI NUCLESOMAS	COOMBS	AL	aB2GPI	ACL	C3	C4	IgG
PH 1:2560	+	NR	+	-	-	+	-	21	2.9	1870
PH 1:2560	+	NR	-	+	-	-	-	18.8		2300
PH 1:1280	+	NR	+	+	+	+	NR	21.9	3.1	1550
PH 1:2560	+	NR	NR	+	-	NR	NR	37.9	7.6	578
PH 1:1280	+	NR	NR	+	-	-	-	21.3	22	1800
PH 1:640	+	NR	NR	+	-	-	-	25.4	2.8	1540
PH 1:640	+	NR	NR	+	+	NR	NR	68.6	6.9	451
PH 1:1280	+	-	NR	+	-	-	-	115	9.2	2490
MF 1:1280	+	NR	-	+	-	-	-	28.7	1.6	1740
CP 1:320	+	NR	NR	NR	-	-	-	57.8	20.3	1190
PH 1:1280	+	NR	NR	+	-	-	-	69.4	3.5	3120
PH 1:5120	+	-	NR	+	-	+	-	12.1	3.8	1980
PH 1:1280	+	NR	NR	+	NR	NR	NR	59	10.8	1650
PH 1:2560	+	NR	-	+	-	+	-	68	5.6	380

AL: Anticoagulante lúpico B2GPI Anti B2 glicoproteína ACL Anticardiolipina IgG Inmunoglobulina G PH Patrón Homogéneo
+ Positivo – Negativo NR No realizado

Tabla 6: Características serológicas

Con relación al tratamiento recibido previo al uso de rituximab todos los pacientes recibieron ciclofosfamida por un tiempo mínimo de 6 meses, con una dosis acumulada promedio de 8 gramos, la indicación en el 71% de los casos (10 pacientes) fue la afectación renal, seguida de la afectación neurológica. Además recibieron tratamiento simultaneo con azatioprina o micofenolato y esteroide oral o IV con enalapril con antiproeinurico e hidroxicloroquina. (Tabla 7)

PACIENTES	CFM DA	ENALAPRIL	MCF	AZA	MTX	HCL	PDN	MPD
1	6.5 GR	SI	SI	SI	NO	SI	SI	5 GR
2	13 GR	NO	SI	SI	NO	SI	SI	3 GR
3	10 GR	SI	SI	SI	NO	SI	SI	5 GR
4	7 GR	SI	SI	SI	NO	SI	SI	3 GR
5	12 GR	SI	SI	SI	NO	SI	SI	6 GR
6	7 GR	SI	SI	NO	NO	SI	SI	3 GR
7	6 GR	SI	SI	NO	NO	SI	SI	5 GR
8	10 GR	SI	SI	SI	NO	SI	SI	3 GR
9	9 GR	SI	SI	SI	NO	SI	SI	8 GR
10	14 GR	SI	SI	SI	NO	SI	SI	8 GR
11	4 GR	SI	SI	SI	NO	SI	SI	5 GR
12	14 GR	SI	SI	SI	NO	SI	SI	13 GR
13	8 GR	SI	SI	SI	NO	SI	SI	8 GR
14	7.6 GR	SI	SI	SI	NO	SI	SI	3 GR
CFM: Ciclofosfamida DA: Dosis acumulada MCF: Micofenolato AZA: Azatioprina MTX Metotrexato HCL Hidroxicloroquina PDN Prednisona MPD Metilprednisolona								

Tabla 7: Tratamiento previo al uso de rituximab

Con relación al uso de rituximab, la indicación en el caso de 12 pacientes fue la refractariedad al tratamiento previo, y en el caso de dos pacientes la recaída. Se consideró recaída para aquellos pacientes que presentaron nuevamente alteración en los índices renales considerando que previamente habían logrado una respuesta parcial o completa con base en los criterios de respuesta EULAR o una respuesta mínima, moderada o completa con base en criterios CARRA, ya que para utilizar criterios ACR era necesario contar con relación albumina creatinina. Se consideró refractariedad para aquellos pacientes que no alcanzaron ningún grado de respuesta con base en criterios EULAR o un grado de respuesta mínima con base en criterios CARRA.

En 10 pacientes se realizó la medición de CD 19 previo al inicio de rituximab. En 9 pacientes se realizó la medición de CD 20 previo al inicio de rituximab. La dosis utilizada fue de 375 mg.m2.dosis en cuatro ocasiones, administrada de manera semanal. La respuesta fue valorada al mes, a los seis meses y a los 12 meses en caso de que el seguimiento lo permitiera.

Posterior a 1 mes del tratamiento cuatro pacientes tuvieron respuesta completa (28.5%) y un paciente en respuesta parcial (7.1%) con base en criterios EULAR. Con un total de 5 pacientes con respuesta al tratamiento (35.7%). Al considerar criterios de respuesta CARRA, posterior al mismo tiempo de tratamiento se reportó 3 pacientes con respuesta completa (21.4%), 2 pacientes con respuesta parcial (14.2%) y 3 pacientes con respuesta mínima (21.4%). Un total de 8 pacientes con respuesta al tratamiento (57.1%).

A los 6 meses de tratamiento dos pacientes se encontraban en remisión (14.2), seis pacientes se encontraban en respuesta completa (42.8%), y un paciente con respuesta parcial (7.1), con un total de nueve pacientes con respuesta al tratamiento (64.2%). Un paciente persistió sin respuesta al tratamiento, dos pacientes presentaron recaída, un paciente perdió seguimiento y un paciente ingreso a protocolo de trasplante, considerándose sin respuesta al tratamiento. Lo previo con base en criterios EULAR. A su vez, en estos mismos 6 meses de seguimiento, al considerar criterios de respuesta CARRA, ocho pacientes se encontraron en respuesta completa (57.1%), un paciente en respuesta moderada (7.1%) y un paciente con respuesta mínima (7.1%). Con un total de 10 pacientes con respuesta al tratamiento (71.4%). (Tabla 8)

	EULAR 1 MES	CARRA 1 MES	EULAR 6 MESES	CARRA 6 MESES
RESPUESTA MINIMA		21.4%		7.1%
RESPUESTA PARCIAL /MODERADA	7.1%	14.2%	7.1%	7.1%
RESPUESTA COMPLETA	28.5%	21.4%	42.8%	57.1%
REMISIÓN			14.2%	
RESPUESTA TOTAL	35.7%	57.1%	64.2%	71.4%

Tabla 8: Porcentaje de respuesta al tratamiento con el uso de rituximab

El seguimiento no permitió valorar los resultados de todos los pacientes a los 12 meses. Contando únicamente con tres pacientes a los 12 meses de la administración del rituximab, de los cuales un paciente presento recaída a los 8 meses, un paciente permaneció sin respuesta al tratamiento además del paciente que presento recaída desde los 6 meses del tratamiento.

Tres pacientes ameritaron dos dosis de rituximab, dos de ellos por recaída y un paciente por refractariedad, de los cuales no fue posible valorar la respuesta al tratamiento por pérdida de seguimiento.

Posterior al uso de rituximab, todos los pacientes mostraron disminución en el índice de actividad MEX SLEDAI y se logró alcanzar la reducción de la dosis de esteroide recibida al día.

Se presentó un mal apego al tratamiento en el 42.8% de los pacientes.

No contamos con mediciones de inmunoglobulinas, ni con niveles de CD 19 o CD 20 posterior al uso del rituximab.

14. DISCUSIÓN

En la actualidad el tratamiento de primera línea para nefritis lúpica proliferativa corresponde al uso de ciclofosfamida o micofenolato. La tasa de falla terapéutica para esta terapia se ha reportado de un 10% a un 43%. Además de los efectos adversos asociados a esta terapia, con especial importancia a infecciones asociadas a inmunosupresión. Considerando al grupo de pacientes que no responden a la terapia convencional, se han realizado estudios que sugieren beneficio del uso de rituximab.

La principal indicación de rituximab en nefritis lúpica reportada en la bibliografía internacional corresponde a la nefritis refractaria a tratamiento convencional. Es el caso de nuestro estudio. Considerando tratamiento convencional al uso de esteroides, hidroxicloroquina, ciclofosfamida, azatioprina y micofenolato, principalmente. La mayoría de los estudios se han realizado sobre nefritis lúpica clase IV. La cual corresponde al 40% al 60% de todos los casos de nefritis lúpica. De los estudios previos, el estudio que presentó mayor número de pacientes con nefritis lúpica clase IV fue un estudio que incluyó 9 pacientes. En estudios previos se ha reportado también el beneficio de rituximab para lograr disminuir la dosis de esteroide recibida durante el tratamiento, lo cual también fue posible realizar en nuestro estudio. También se ha reportado la disminución de los índices de actividad posterior al uso de Rituximab lo que fue evidente en nuestro estudio. Principalmente asociado a la respuesta de las alteraciones extra renales asociadas. Se ha reportado también la necesidad de más de una dosis de rituximab en el curso de los próximos 6 a 10 meses posterior al primer ciclo de rituximab. Considerándose esta necesidad de un 30% a un 58% en la literatura [25]. En nuestro caso reportamos un 21.4% de pacientes que requirieron una segunda dosis de rituximab, lo cual es menor al reportado en la literatura internacional.

Las manifestaciones extrarenales principalmente descritas en la literatura en los pacientes que recibieron tratamiento con rituximab corresponden a la afección hematológica y articular seguida de afección mucocutánea. Lo cual fue similar en nuestro estudio, reportándose además la afectación a nivel de sistema nervioso, para lo cual también se ha descrito el uso de rituximab como terapia de segunda línea.

En el 2012 se publicó en Arthritis and Rheumatism el estudio LUNAR, estudio placebo controlado, multicéntrico, randomizado y doble ciego en pacientes de 16 a 75 años, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad del uso de rituximab en pacientes con nefritis lúpica, como tratamiento concomitante a esteroides y micofenolato. Este estudio incluyó 144 pacientes con NL clase III y clase IV (+/- V). Incluyendo 47 pacientes con nefritis Clase IV dentro del brazo que recibió rituximab. En relación a la raza incluía 29 pacientes de origen hispano. En este estudio se valoró la respuesta al tratamiento considerando respuesta completa, respuesta parcial, respuesta total y sin respuesta en la semana 52. Considerando respuesta completa si el paciente presentaba niveles normales de creatinina o menor al 115% de la basal, sedimento urinario inactivo (menos de cinco eritrocitos por campo y ausencia de cilindros eritrocitarios), y relación albumina creatinina menor a 0.5. Se consideró como respuesta parcial aquellos pacientes que presentaron niveles de creatinina menores al 115% de la basal, sedimento con menos del 50% de eritrocitos del basal, sin cilindros eritrocitarios y con disminución del 50% de la relación albumina creatinina o menor a 3, si la basal se encontraba mayor a esta cifra. Se consideró sin respuesta aquellos pacientes que no cumplían ninguno de los criterios previos. Los resultados obtenidos a la semana 52 fue un 26.4% de respuesta completa, un 30.6% para respuesta parcial y una respuesta total del 56.9%. Comparado los

resultados con nuestro estudio, no se reportó una diferencia estadística mayor al 10%, considerando la respuesta total. A nivel de respuesta completa si se reportó una respuesta mayor al 10%. A nivel de la respuesta parcial, se reportó una menor tasa de respuesta. Si bien estos resultados son similares, ambos estudios presentan diferencias importantes que no permiten su comparación. Las diferencias más importantes entre ambos estudios corresponden a la edad de los pacientes, ya que el estudio LUNAR fue principalmente en población adulta. Otra diferencia importante corresponde a la población utilizada, con menor cantidad de población hispana en el estudio LUNAR. Por último los criterios de remisión y el tiempo de seguimiento no fueron iguales entre ambos estudios. (Tabla 9)

	LUNAR	HIMFG
RESPUESTA PARCIAL	26.4%	7.1%
RESPUESTA COMPLETA	30.6%	42.8%
RESPUESTA TOTAL	56.9%	64.2%

Tabla 9: Comparación de estudio LUNAR y HIMFG para tasa de respuesta a rituximab.

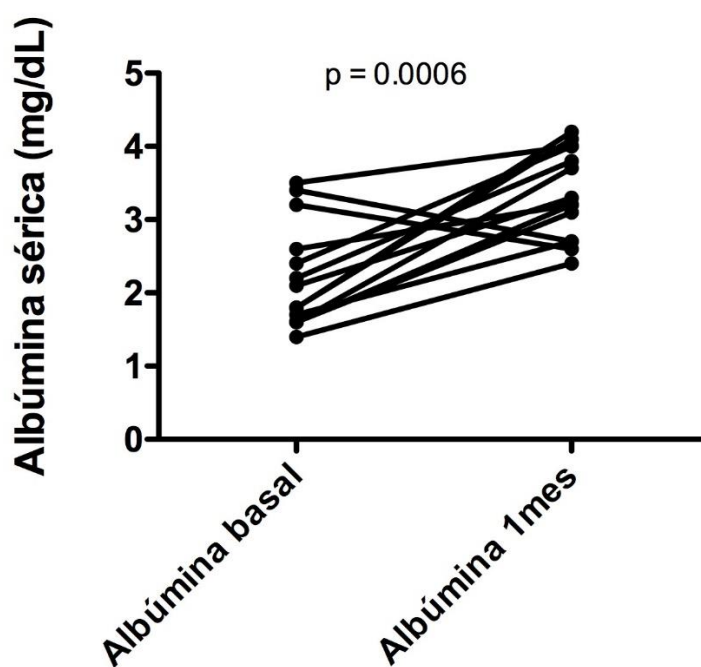
En el 2016, Basu y colaboradores analizaron un grupo de pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico con afectación renal, que recibieron diferentes esquemas de inducción. Un grupo de pacientes recibió rituximab y otro grupo recibió ciclofosfamida o micofenolato. Analizaron la presencia de reactivaciones a nivel renal con un seguimiento a 36 meses. Se obtuvieron un total de 44 pacientes, incluyendo pacientes con nefritis lúpica clase III, IV y V. De los cuales 17 pacientes recibieron tratamiento con rituximab, 12 con micofenolato y 15 con ciclofosfamida. La mayoría de los pacientes no contaban con tratamiento previo. 11 pacientes del grupo de rituximab contaban con reporte de biopsia renal clase IV. La tasa de respuesta parcial reportada a los tres meses fue de 23.5% (4 pacientes), y de respuesta completa de 76.5% (13 pacientes). La tasa de respuesta parcial a los 36 meses fue de 11.8% (2 pacientes) y de respuesta completa de 88.2% (15 pacientes); sin presencia de recaída a nivel renal hasta los 36 meses. Al comparar el estudio realizado por Basu, observamos que nuevamente los criterios de remisión utilizados no fueron los mismos que están descritos por ACR, EULAR o CARRA, los cuales fueron utilizados en nuestro estudio. Por otra parte el tiempo en el que se realizaron las valoraciones para medir la tasa de respuesta, no encontramos congruencia entre ambos estudios ya que Basu y Cols valoraron la respuesta a 3 meses y 36 meses, a diferencia de nuestro estudio donde se valoró al mes, a los 6 meses y a los 12 meses, con la limitación de no poder valorar el seguimiento de los pacientes. Además la población que reportamos en nuestro estudio pertenece a un grupo de pacientes que se caracteriza por presentación más agresiva a diferencia de la población reportada por Basu y Cols, lo que podría asociarse a la mayor tasa de respuesta reportada. Independientemente de lo previo, nuestro estudio sigue reportando la mayor cantidad de pacientes con NL clase IV que recibió tratamiento con rituximab, seguido por el estudio de Basu y Cols. (Tabla 10)

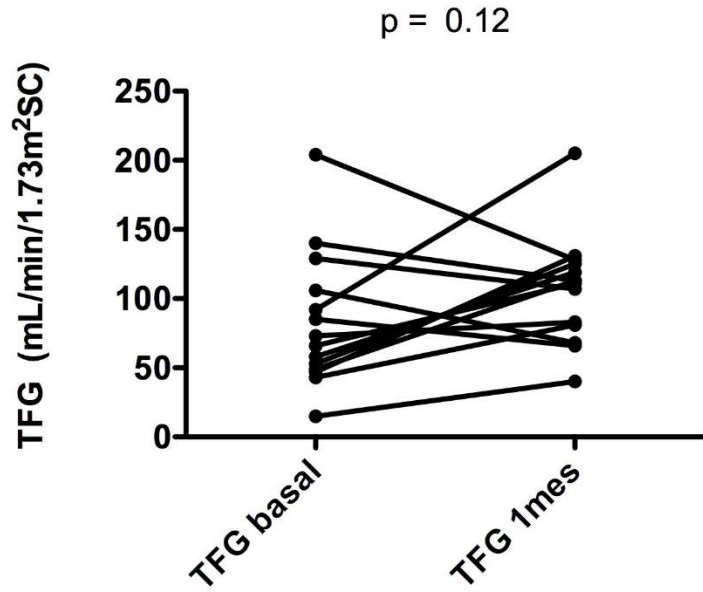
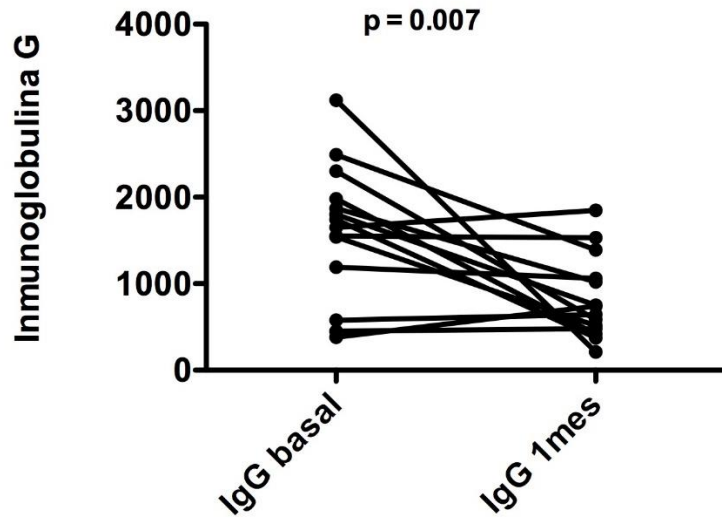
	LUNAR	HIMFG	Basu y Cols
RESPUESTA PARCIAL	26.4%	7.1%	23.5%
RESPUESTA COMPLETA	30.6%	42.8%	76.5%
RESPUESTA TOTAL	56.9%	64.2%	100%

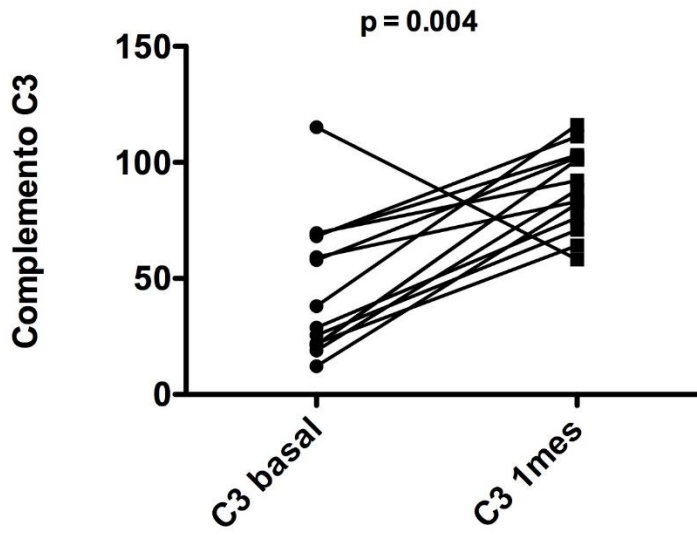
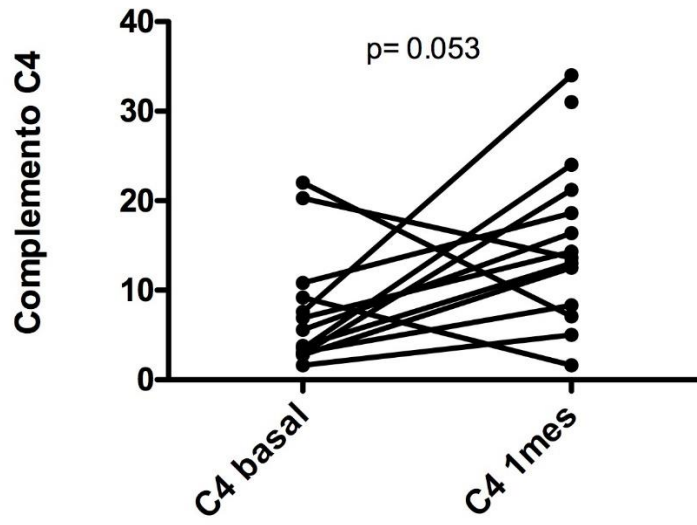
Tabla 10: Comparación de estudio LUNAR, Basu y Cols y HIMFG para tasa de respuesta a rituximab.

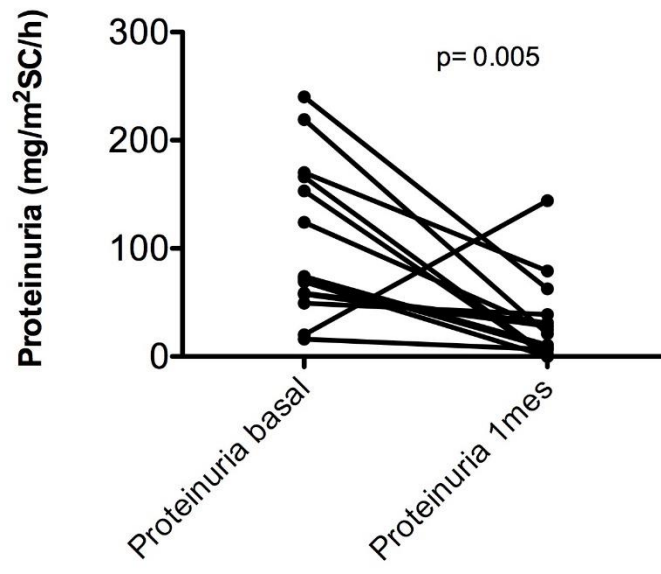
Al realizar en análisis estadístico de las variables (albúmina, TFG, C3, C4, IgG, proteinuria, Creatinina), se observó que los niveles de proteinuria no pasaron la prueba de normalidad, por lo que se expresaron como media, mínimo y máximo. El resto de variables se expresaron con promedio y desviación estándar (Anexo 1 y 2).

Se realizó un análisis con T pareada para todas las variables, a excepción de la proteinuria, donde se utilizó prueba de Wilcoxon por no contar con una distribución normal. Aquí es notorio como la mejoría de los niveles posterior al uso de rituximab. No se encontró diferencia significativa en la tasa de filtración glomerular, aunque se observa mejoría en algunos pacientes. Si bien no contamos con una manera objetiva de valorar la respuesta al tratamiento, los parámetros bioquímicos sugieren una mejoría con el uso de rituximab.









15. CONCLUSIÓN

La tasa de respuesta a tratamiento con rituximab en pacientes con nefritis lúpica clase IV es similar a la reportada a la literatura internacional, 64.2% en nuestro análisis vs 56.9% de la literatura, sin diferencia estadística mayor al 10%. Las características de los estudios a nivel internacional no permiten la comparación con nuestro estudio. Es importante destacar que nuestro estudio presenta la mayor cantidad de pacientes pediátricos con inducción con rituximab con nefritis lúpica clase IV. Además nuestro estudio se realizó en población hispana, caracterizada por presentación agresiva de la nefritis lúpica. En nuestro estudio se observó que incluso en esta población con el uso de rituximab fue posible alcanzar una tasa de remisión descrita en población con presentación menos agresiva. Se observó que con el uso de rituximab fue posible disminuir la dosis de esteroide, hubo una disminución en el índice de MEX SLEDAI. Un porcentaje mínimo de pacientes requirió una segunda dosis de rituximab, lo cual puede ser interpretado en dos enfoques. Como un efecto sostenido terapéutico a largo plazo en una población con nefritis lúpica refractaria y agresiva. Y por otra parte como una falta de estandarización de nuestro estudio con los estudios previamente realizados. Considerando lo previo es importante considerar estudios que corroboren los resultados previos con mayor tiempo de seguimiento y con una planeación prospectiva.

Por lo anterior nuestro estudio presenta las siguientes aportaciones: La mayor cantidad de pacientes pediátricos con nefritis lúpica clase IV refractaria a tratamiento convencional en tratamiento con rituximab. Una ligera superioridad de la tasa de respuesta total al tratamiento con rituximab comparado con lo reportado por la literatura. Una mejoría en los parámetros bioquímicos posterior al tratamiento con rituximab, que no es evidente de manera objetiva al considerar la tasa de respuesta pero que sí es sugerente de mejoría posterior al uso de rituximab.

Podemos concluir que en nuestro estudio, la tasa de respuesta de pacientes pediátricos con nefritis lúpica clase IV refractaria que recibieron tratamiento con rituximab fue ligeramente superior a la reportada en la literatura, con una mejoría en los parámetros bioquímicos, índice de actividad de la enfermedad y menor dosis de esteroide durante el seguimiento. Sobresale que no tuvimos ningún efecto adverso relacionado a infecciones.

16. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Las principales limitaciones de nuestro estudio fueron las siguientes. El seguimiento a doce meses fue limitado por el egreso a la mayoría de edad y la pérdida de seguimiento. No contamos con relación albumina creatinina, lo cual nos permitiría valorar la tasa de respuesta con base en criterios ACR. Dos pacientes recibieron rituximab por indicación de recaída, lo cual podría representar otro subgrupo de pacientes bajo tratamiento con rituximab. No contamos con reporte de inmunofluorescencia de biopsia renal. Requerimos tener una evaluación objetiva y seguimiento con parámetros fidedignos, control de laboratorios periódicos y evaluación bioquímica, urinaria; que permitan una evaluación objetiva y progresiva para reportar una población de estas características. Por último este fue un estudio retrospectivo.

17. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

PERIODO	MARZO – JUNIO 2017	JULIO NOVIEMBRE 2017	– DICIEMBRE MARZO 2018	– ABRIL – JUNIO 2018
ELABORACIÓN Y APROBACIÓN DE ANTEPROYECTO DE TESIS				
BUSQUEDA DE INFORMACIÓN PARA MARCO TEÓRICO				
REVISIÓN DE EXPEDIENTE CLÍNICO				
ANÁLISIS DE RESULTADO				
REDACCIÓN FINAL DE TESIS				
REVISIÓN DE VERSION FINAL DE TESIS				

18 ANEXO 1

	EDAD	C3	C4	IgG	PROT 12h	Alb	TFG	CFM (bolos)	DA (GRAMOS)	MPD GRAMOS	COLESTEROL	SLEDAI
Number of values	14	14	13	14	14	14	14	14	14	14	13	14
Minimum	7	12.1	1.6	380	16	1.4	14.8	4	4	3	114	7
25% Percentile	9	21.23	3	1037	55.53	1.6	48.5	6	6.875	3	127.5	8.75
Median	11.5	33.3	5.6	1695	72.9	1.95	69.5	7.5	8.5	5	156	10
75% Percentile	14.25	68.15	10	2060	167	2.75	111.8	10.5	12.25	8	234	11.25
Maximum	16	115	22	3120	240	3.5	204	14	14	13	311	18
Mean	11.71	44.64	7.7	1617	106.3	2.207	82.84	8.5	9.15	5.571	183.1	10.57
Std. Deviation	2.946	29.19	6.573	779.3	72.22	0.7141	49.02	2.955	3.137	2.875	62.34	2.766
Std. Error	0.7875	7.802	1.823	208.3	19.3	0.1909	13.1	0.7897	0.8383	0.7683	17.29	0.7391
Lower 95% CI of mean	10.01	27.78	3.728	1167	64.62	1.795	54.54	6.794	7.339	3.912	145.4	8.975
Upper 95% CI of mean	13.42	61.49	11.67	2067	148	2.619	111.1	10.21	10.96	7.231	220.7	12.17
KS normality test												
KS distance	0.1382	0.2074	0.1984	0.1749	0.2441	0.2157	0.151	0.1941	0.143	0.2216	0.2064	0.2247
P value	> 0.10	> 0.10	> 0.10	> 0.10	0.0233	0.0766	> 0.10	> 0.10	> 0.10	0.0607	> 0.10	0.0536
Passed normality test (alpha=0.05)?	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
P value summary	ns	ns	ns	ns	*	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
D'Agostino & Pearson omnibus normality test												
K2	1.53	4.053	6.683	0.02544	1.635	2.325	5.817	1.086	1.02	7.815	1.413	10.79
P value	0.4653	0.1318	0.0354	0.9874	0.4415	0.3127	0.0545	0.5811	0.6006	0.0201	0.4933	0.0045
Passed normality test (alpha=0.05)?	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No
P value summary	ns	ns	*	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	ns	**
Sum	164	624.9	100.1	22639	1488	30.9	1160	119	128.1	78	2380	148

ANEXO 2

	C3 basal	C4 basal	IgG basal	Proteinuria basal	Albúmina basal	TFG basal	C3 1mes	C4 1mes	IgG 1mes	Proteinuria 1mes	Albúmina 1mes	TFG 1mes
Number of values	14	13	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
Minimum	12.1	1.6	380	16	1.4	14.8	58	1.6	211	0	2.4	40
25% Percentile	21.23	3	1037	55.53	1.6	48.5	74.7	8	464.3	5.383	2.7	77.75
Median	33.3	5.6	1695	72.9	1.95	69.5	90	13.95	693.5	22.9	3.25	112
75% Percentile	68.15	10	2060	167	2.75	111.8	102.3	21.9	1143	44.73	4	125.8
Maximum	115	22	3120	240	3.5	204	116	34	1849	144	4.2	205
Mean	44.64	7.7	1617	106.3	2.207	82.84	89.13	15.76	826.3	32.59	3.357	106.4
Std. Deviation	29.19	6.573	779.3	72.22	0.7141	49.02	17.64	9.376	482.2	39.76	0.6123	39.34
Std. Error	7.802	1.823	208.3	19.3	0.1909	13.1	4.716	2.506	128.9	10.63	0.1637	10.51
Lower 95% CI of mean	27.78	3.728	1167	64.62	1.795	54.54	78.94	10.34	547.9	9.631	3.004	83.72
Upper 95% CI of mean	61.49	11.67	2067	148	2.619	111.1	99.32	21.17	1105	55.54	3.711	129.1
KS normality test												
KS distance	0.2074	0.1984	0.1749	0.2441	0.2157	0.151	0.178	0.1332	0.2057	0.2302	0.1441	0.1947
P value	> 0.10	> 0.10	> 0.10	0.0233	0.0766	> 0.10	> 0.10	> 0.10	> 0.10	0.0427	> 0.10	> 0.10
Passed normality test (alpha=0.05)?	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes
P value summary	ns	ns	ns	*	ns	ns	ns	ns	ns	*	ns	ns
D'Agostino & Pearson omnibus normality test												
K2	4.053	6.683	0.02544	1.635	2.325	5.817	0.8811	0.9519	2.393	14.64	3.124	4.835
P value	0.1318	0.0354	0.9874	0.4415	0.3127	0.0545	0.6437	0.6213	0.3023	0.0007	0.2097	0.0891
Passed normality test (alpha=0.05)?	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes
P value summary	ns	*	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	***	ns	ns
Sum	624.9	100.1	22639	1488	30.9	1160	1248	220.6	11568	456.2	47	1490

19 BIBLIOGRAFIA

1. Vachvanichsanong, P. (2013). Pediatric lupus nephritis: more options, more chances? *Lupus*, 545-553.
2. Fanouriakis, A., & Bertsias, G. (2015). management of refractory lupus nephritis. *EMJ Nephrology*, 83-89.
3. Klein, R. C.-M. (2009). Causes of death in pediatric systemic lupus erythematosus. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 538-539.
4. **Anders, H. J. and Fogo, A. B. (2014)**Immunopathology of lupus nephritis. *Semin Immunopathol*, 443-459.
5. **Aggarwal, A. and Srivastava, P.(2014)**Childhood onset systemic lupus erythematosus: how is it different from adult SLE? *Int J Rheum Dis*, 182 -191
6. **Brunner, H. I., Gladman, D. D., Ibanez, D., Urowitz, M. D. and Silverman, E. D.(2008)**Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 556-562.
7. **Seshan, S. V. and Jennette, J. C. (2009)**Renal disease in systemic lupus erythematosus with emphasis on classification of lupus glomerulonephritis: advances and implications. *Arch Pathol Lab Med*, 233-248.
8. **Ruperto, N., Bazso, A., Pistorio, A., Ravelli, A., Filocamo, G., Hernandez Huirache, H. G., Rodriguez Lozano, A. L., Pringe, A. B., Vilca, I. and Martini, A. (2010)**Agreement between multi-dimensional and renal-specific response criteria in patients with juvenile systemic lupus erythematosus and renal disease. *Clin Exp Rheumatol* , 424-433.
9. **Consolaro, A., Varnier, G. C., Martini, A. and Ravelli, A. (2014)**Advances in biomarkers for paediatric rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*
10. **Ruperto, N., Ravelli, A., Cuttica, R., Espada, G., Ozen, S., Porras, O., Sztajn bok, F., Falcini, F., Kasapcopur, O., Venning, H., Bica, B., Merino, R., Coto, C., Ros, J., Susic, G., Gamir, M. L., Minden, K., See, Y., Uziel, Y., Mukamel, M., Riley, P., Zulian, F., Olivieri, A. N., Cimaz, R., Girschick, H., Rumba, I., Cavuto, S., Pistorio, A., Lovell, D. J., Martini, A., Pediatric Rheumatology International Trials, O. and Pediatric Rheumatology Collaborative Study, G. (2005)**The Pediatric Rheumatology International Trials Organization criteria for the evaluation of response to therapy in juvenile systemic lupus erythematosus: prospective validation of the disease activity core set. *Arthritis Rheum*, 2854-2864.
11. **Brunner, H. I., Bennett, M. R., Mina, R., Suzuki, M., Petri, M., Kiani, A. N., Pendl, J., Witte, D., Ying, J., Rovin, B. H. and Devarajan, P. (2012)**Association of noninvasively measured renal protein biomarkers with histologic features of lupus nephritis. *Arthritis Rheum*, 2687-2697.
12. **Ruperto, N., Ravelli, A., Murray, K. J., Lovell, D. J., Andersson-Gare, B., Feldman, B. M., Garay, S., Kuis, W., Machado, C., Pachman, L., Prieur, A. M., Rider, L. G., Silverman, E., Tsitsami, E., Woo, P., Giannini, E. H., Martini, A., Paediatric Rheumatology International Trials, O. and Pediatric Rheumatology Collaborative Study, G. (2003)**Preliminary core sets of measures for disease activity and damage assessment in juvenile systemic lupus erythematosus and juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*, 1452-1459.

13. **Watson, L., Midgley, A., Pilkington, C., Tullus, K., Marks, S., Holt, R., Jones, C. and Beresford, M. (2012)**Urinary monocyte chemoattractant protein 1 and alpha 1 acid glycoprotein as biomarkers of renal disease activity in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 496-501.
14. **Wada, T., Furuichi, K., Segawa-Takaeda, C., Shimizu, M., Sakai, N., Takeda, S. I., Takasawa, K., Kida, H., Kobayashi, K. I., Mukaida, N., Ohmoto, Y., Matsushima, K. and Yokoyama, H. (1999)**MIP-1alpha and MCP-1 contribute to crescents and interstitial lesions in human crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int*, 995-1003.
15. **Hermosillo, G.,** MCP1 en suero y en orina en niños con lupus eritematoso sistémico y su correlación con actividad lupica. Tesis para obtener el grado de Nefrología pediátrica, *Facultad de Medicina*. Universidad Nacional Autónoma de México, México DF, 2011. <http://132.248.9.195/ptb2011/reemplazo/0640291/Index.html>
16. **Pitashny, M., Schwartz, N., Qing, X., Hojaili, B., Aranow, C., Mackay, M. and Putterman, C. (2007)**Urinary lipocalin-2 is associated with renal disease activity in human lupus nephritis. *Arthritis Rheum*, 1894-1903.
17. **Fadel, F. I., Abdel Rahman, A. M., Mohamed, M. F., Habib, S. A., Ibrahim, M. H., Sleem, Z. S., Bazaraa, H. M. and Soliman, M. M. (2012)**Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker for prediction of acute kidney injury after cardio-pulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. *Arch Med Sci* 250-255.
18. Anolik, J. H. (2013) B cell Biology: implications for treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 342-349
19. Sang A., Zheng Y., Morel L. (2014) Contributions of B cells to lupus pathogenesis. *Mol Immunol*, 329 – 338
20. Ahmed S., Anolik J. H. (2010) B-cell Biology and Related Therapies in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am*, 109 – 130
21. Kaul A., Gordon C., Crow M. K., Touma Z., Urowitz M. B., Vollenhoveen R. V., Ruiz-Irastorza G., Hughes G., (2016) Systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Disease Primers*
22. Beckwith H., Lightstone L., (2014) Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis. *Nephron Clinical Practice*, 250-254
23. Gunnarsson I., Jonsdottir T., (2013) Rituximab treatment in lupus nephritis – where do we stand *Lupus*, 381-389
24. Trachana M., Koutsonikoli A., Farmaki E., Printza N., Tximouli V., Papachirsitou F., (2013) *Rheumatolo Int*, 809-813.
25. Basu B., Roy B., Babu B. G., (2016) Efficacy and safety of rituximab in comparsion with common induction therapies in pediatric active lupus nephritis. *Pediatric Nephrology*