

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE ESPECIALIDADES “DR ANTONIO FRAGA MOURET”**

T E S I S

**Respuesta terapéutica a rituximab en pacientes con nefropatía
lúpica clase III y IV de la OMS con falla al tratamiento
multiterapeutico previo.**

**PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN:
NEFROLOGÍA**

**PRESENTA:
Dr. Ramiro Cabrera Arellano**

**ASESOR
Dra. Ivonne Reyes Sánchez.**

México, DF, 2012





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.

DR. JESUS ARENAS OSUNA

JEFE DE LA DIVISIÓN DE
EDUCACIÓN EN SALUD

DR. BENJAMIN VAZQUEZ VEGA

TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO
DE NEFROLOGÍA

DR. RAMIRO CABRERA ARELLANO.

RESIDENTE DE QUINTO AÑO DE
NEFROLOGÍA

REGISTRO DE PROTOCOLO No. R-2011-3501-62

INDICE

Resumen	4
Summary.....	5
Introducción.....	9
Material y métodos.....	10
Resultados	11
Conclusiones	17
Discusión.....	18
Referencias.....	20
Anexos	22

RESUMEN:

TITULO: Respuesta terapéutica a rituximab en pacientes con nefropatía lúpica clase III y IV de la OMS con falla al tratamiento multiterapéutico previo.

INTRODUCCION: En la Nefropatía lúpica (NL), clases III y IV, Existe un 20% de pacientes en los que no se logra remisión, por este motivo se ha utilizado Rituximab, con resultados muy alentadores incluso se reportan tasas de respuesta superiores al 50%.

OBJETIVO: Establecer la respuesta terapéutica de rituximab en pacientes con Nefropatía lúpica clases III y IV de la OMS que ha tenido fracaso previo a tratamiento con ciclofosfamida en bolos intravenosos mensuales, Micofenolato de mofetil, inmunoglobulina G intravenosa, ciclofosfamida oral, y ciclosporina A.

MATERIAL Y MÉTODOS: El estudio se realizó en el servicio de Nefrología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza, en el periodo comprendido entre enero 2005 a enero 2010. Incluyó pacientes con diagnóstico de NL clases III y IV de la OMS reportada en biopsia renal, que no tuvieron respuesta posterior a multiterapia previa y que además posteriormente recibieron tratamiento con un ciclo de rituximab, finalmente se analizaron los datos de manera retrospectiva, utilizando estadística descriptiva y el programa estadístico SPSS versión 15, esto con la finalidad establecer respuesta terapéutica.

RESULTADOS: Los pacientes a 12 meses de seguimiento el 25% desarrollaron remisión completa, 25% remisión parcial, no respuesta en el 50% y recaída en 6.26%

CONCLUSIONES: Este estudio demuestra que el Rituximab es un tratamiento alternativo en pacientes sin respuesta a multiterapéutica previa.

Palabras clave: Rituximab, Nefritis Lúpica refractaria.

SUMMARY:

TITLE:

Therapeutic answer to rituximab in patients with lupus nephritis (NL), class III and IV of the WHO with failure to previous multitherapeutic treatment.

INTRODUCTION: In the lupus nephritis (NL), classes III and IV, 20% of patients exist in whom remission is not obtained, for this reason has been used Rituximab, with very encouraging results even they report rates of answer superior to 50%.

OBJECTIVE: To establish the therapeutic answer of rituximab in patients with lupus nephritis (NL), classes III and IV of the WHO that has had previous failure to treatment with monthly intravenous bolus cyclophosphamide, Mycophenolate mofetil, intravenous immunoglobulin G, oral cyclophosphamide, and cyclosporin A.

MATERIAL AND METHODS: The study realised in the service of Nephrology of the Hospital of Specialties National Medical Center the Raza, in the period between January 2005 to January 2010. It included patients with NL diagnosis classes III and IV of the WHO reported in renal biopsy, that did not have answer subsequent to previous multitherapy and that in addition later received treatment with a cycle of rituximab, finally the data of retrospective way, using statistical descriptive and statistical program SPSS were analyzed version 15, with the purpose of establishing the therapeutic answer.

RESULTS: The patients to 12 months of follow up, 25% developed complete remission, 25% partial remission, the nonanswer in 50% and relapse in 6.26%

CONCLUSIONS: This study demonstrates that Rituximab is an alternative treatment in patients without multitherapeutic answer to previous.

Key words: Rituximab, lupus nephritis.

INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es el prototipo de enfermedad autoinmune crónica, caracterizada por alteraciones inmunológicas, como pérdida de la auto tolerancia, activación de linfocitos B y producción de múltiples auto anticuerpos así como el involucro a varios órganos y tejidos^{1,2,3}.

Siendo la afección renal y en particular las formas más graves es decir clases III y IV las que tienen un impacto directo en el pronóstico de estos pacientes, por esta situación se han utilizado diferentes tratamientos a lo largo del tiempo con el objetivo de impactar en la mejoría de la sobrevida y en la preservación de la función renal^{4,5}.

Actualmente el tratamiento convencional establecido para la inducción a la remisión para la Nefropatía lupica (NL) clase III y IV incluye esteroides (prednisona o metilprednisolona), CFA o MMF, y como tratamiento de mantenimiento a la azatioprina o MMF con un porcentaje de éxito de esta terapia es de 51- 72%.^{6,7,8}.

Así mismo cabe señalar que existe aproximadamente un 20% de pacientes en los que no se logra remisión, comprometiendo de forma importante el pronóstico de estos pacientes; de hecho a los 10 años de diagnóstico un 5-10 % de los pacientes han fallecido y otro 5-15% ha desarrollado insuficiencia renal terminal; incluso habiendo recibido el tratamiento convencional; por ello se han utilizado diferentes regímenes como alternativas para el tratamiento de la NL refractaria a tratamiento entre los cuales destacan^{6,7,8}:

1.- Ciclofosfamida por vía oral, existe una mayor toxicidad con aplicación de CFA oral y se asocia a toxicidad principalmente gonadal, por lo este tratamiento se debe reservar a pacientes de alto riesgo con NL refractaria en dosis de 2 mg por kg de peso por 3-6 meses como máximo.^{7,8,9}

2.-Transplante autologo de célula madre e inmunoblacion con ciclofosfamida, Esta forma de tratamiento es utilizado para LES severo y refractario a la inmunosupresión. Sin embargo la mortalidad relacionada con el procedimiento es del 12%.^{7,8,9}

3.- Inhibidores de la calcineurina, tanto ciclosporina A como tacrolimus han mostrado buenos resultados en estudios pequeños realizados, y en el caso de la ciclosporina utilizando dosis de 2-5 mg por kg por 6 meses.^{7,8,9}

4.- Gammaglobulina hiperinmune intravenosa, estudios no controlados han mostrado la eficacia de IGIV en NL membranosa y proliferativa que no responde a terapia convencional y la eficacia de este tratamiento es incierta, la dosis utilizada es de 2 gramos dividida en 5 días de terapia de 1- 2 cursos y como máximo 6 cursos de tratamiento.^{7,8,9}

5.- Plasmaferesis e inmunoadsorción, la plasmaferesis no demuestra beneficio en la NL Severa.^{7,8,9}

En este tenor no se ha logrado encontrar una terapia con eficacia y con pocos efectos de toxicidad y tomando en cuenta que la afección renal por LES es frecuente y contribuye directamente a la morbilidad de los pacientes, además de la evidencia de diversos autores incluyendo, Korbet et al que han mostrado la mejoría en la sobrevida logrando la remisión.^{(10, 11).}

Sobrevida	Alcanzaron la remisión	No alcanzaron la remisión
Sobrevida del paciente %		
5 años	95	69
10 años	95	60
Sobrevida renal %		
5 años	94	46
10 años	94	31

Tabla 1. Pronóstico en pacientes con lupus y severa afección renal clases III, IV, comparación de la sobrevida renal y del paciente en relación a los pacientes que alcanzaron remisión y los que no lo tuvieron remisión, posterior a tratamiento convencional. (¹⁰).

Así mismo con el objetivo de lograr la remisión, suprimir la inflamación, preservar la estructura y función renal para evitar la progresión de la enfermedad renal, se han empleado la terapia biológica en el tratamiento de NL ^(11, 12):

- a) Plasmaféresis de anticuerpo de doble cadena DNA(abetimus).
- b) Bloqueo de la co estimulación ce células T (BG9588, IDEC-131).
- c) Bloqueo de la estimulación de células B (Belimumab)
- d) Depleción de células B (Rituximab y Epratuzumab)^(11, 12)

De ellos destaca el rituximab anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano dirigido contra el antígeno CD20 expresado en la superficie de las células pre B y B maduras, lleva a una depleción de estos subtipos de células B mediante la inducción de lisis celular mediada por citotoxicidad dependiente del complemento y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos o apoptosis. ^(11, 12).

La producción de autoanticuerpos juega un papel decisivo en la inmunopatogenia de LES, es mas, los linfocitos B no solo intervienen en la maduración hacia plasmoblastos y células Plasmáticas productoras de auto anticuerpos, sino que desempeñan funciones de célula presentadora de antígeno, colaborando con el linfocito T en la generación de la respuesta inmune auto agresiva. Es razonable, por tanto pensar que la supresión de la función de los linfocitos B podría ser de utilidad terapéutica en el LES.⁽¹³⁾ Tras la unión de rituximab al CD20 de membrana se produce muerte de la célula por lisis mediada por complemento, por citotoxicidad dependiente de anticuerpo o por apoptosis. El rituximab se empezó a utilizar desde 1997 aceptado como tratamiento para linfoma como lo avalan los 950,000 enfermos tratados y se ha utilizado en los últimos años en casos de artritis reumatoide y LES. ^(13, 14). Importantemente en términos de toxicidad, las células plasmáticas no expresan CD20 en su superficie antigénica, así que estas células no se ven afectadas con el uso de rituximab. La toxicidad y efectos secundarios reportados en los estudios AASV (vasculitis sistémica) y LES incluyen: reacciones alérgicas, desarrollo de infecciones y leucoencefalopatía multifocal progresiva, todas ellas poco frecuentes. ^(13, 14).

Más de 20 estudios con alrededor de 300 pacientes reportan tasas de respuesta con rituximab de 50%, en LES o NL refractaria. ⁽¹⁴⁾ (ANEXO 2)

Destaca Sfikakis et al, investigo la eficacia del rituximab exclusivamente en NL refractaria completando 4 dosis de rituximab a dosis de 375 mg por metro cuadrado de superficie corporal y prednisona; en 8 pacientes se obtuvo remisión parcial de 1 a 4 meses como media, y posteriormente en el seguimiento del estudio se observo que en una media de 6 meses, 5 pacientes lograron remisión completa. ^(13, 14)

así mismo posteriormente, colecto los datos del uso de rituximab en 90 pacientes, los cuales habían sido refractarios a tratamiento convencional, 50% de los mismos padecían NL proliferativa, encontró que el 80% de los pacientes con NL tuvieron remisión. ^(13, 14)

Se ha observado en estudios que existe una significativa reducción en la actividad de la enfermedad, y proteinuria en una media de 90-120 días, por lo anterior se espera una respuesta al tratamiento a los 6 meses y máximo al año de terapia ^(11,13,14)

En el estudio EXPLORER se incluyeron pacientes de 18-65 años, que cumplían criterios de ACR para LES, estaban recibiendo terapia concomitante con azatioprina, micofenolato de mofetilo a una dosis estable, cabe señalar que se excluyeron a pacientes con nefropatía lupica con afectación moderada o grave, y pacientes con afección neurológica, se comparo rituximab contra placebo, los pacientes además de recibieron tratamiento con prednisona a dosis de 1 miligramo por kilogramo de peso. ^(15,16)

Estudio LUNAR cuyo objetivo era demostrar la superioridad del rituximab frente a placebo en la inducción de una respuesta renal. Se observo una tendencia a una mejor respuesta con rituximab, sin embargo tanto en este estudio como en el EXPLORER, no se logro demostrar una diferencia estadística significativa en la respuesta. ^(15,16)

MATERIAL Y MÉTODOS

Para conocer el efecto del tratamiento con Rituximab en lograr remisión en pacientes adultos con diagnóstico de Nefropatía Lupica clase III y IV de la OMS, con fracaso multiterapéutico previo se llevó a cabo un estudio de tipo retrospectivo observacional, transversal, descriptivo. En el que se incluyeron 16 expedientes de los pacientes atendidos en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza del 01 de enero del 2005 al 01 de enero del 2010; que cumplieran los criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico de LES mediante criterios del ACR, Biopsia renal con diagnóstico de nefritis lúpica clase III y IV, Pacientes que no presentaron remisión parcial o completa a multiterapia con dosis y tiempo de administración de los siguientes fármacos: dos fases de inducción con ciclofosfamida bolos intravenosos 6 mensuales con dosis de 0.5 a 0.75 gramos por m² de superficie corporal por bolo, micofenolato de mofetil 2-3 gramos al día por seis meses, inmunoglobulina G Intravenosa aplicación de 2 ciclos cada ciclo con dosis de 2 gramos con administración repartida en 5 días de tratamiento, ciclofosfamida oral con dosis por kilogramo de peso 2-3 mg por al menos 3 meses, y ciclosporina A, dosis de 2-3 mg por kilogramo de peso por al menos 6 meses, Hombres y mujeres con un rango de edad 16 a 80 años de edad., se excluyeron a pacientes que no contaban con expediente clínico completo, se realizó revisión de expedientes clínicos y elaboración de una base de datos demográficos que incluyeron: edad, género, y terapia previa. Así mismo datos bioquímicos que incluyo, determinación de creatinina sérica, nivel de la relación proteinuria/creatinuria, depuración de creatinina basal, examen general de orina, niveles séricos de complemento; a los 2, 4, 6, 8, 10 y 12 meses posteriores al inicio del tratamiento con rituximab. Se realizó el análisis estadístico mediante estadística descriptiva y el programa estadístico SPSS versión 15.

RESULTADOS

Un total de 16 pacientes se incluyeron en el estudio. El período de seguimiento de los pacientes fue de 12 meses posterior al inicio de la administración de Rituximab. Las características de los pacientes y su demografía se muestran en la tabla 1.

CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS. (Tabla 1.)

CARACTERISTICA	N
EDAD	31 años
GENERO	
MASCULINO	4 (25%)
FEMENINO	12(75%)
CLASE HISTOPATOLOGICA DE NEFROPATIA LUPICA	
CLASE III	6 (37.5%)
CLASE IV	10 (62.5%)
INDICE DE ACTIVIDAD	7
INDICE DE CRONICIDAD	8
ESQUEMA INMUNOSUPRESOR CONCOMITANTE	
TIEMPO DE DIAGNOSTICO DE NL	84 MESES.
PREDNISONA	16 (100%)
AZATIOPRINA	9 (56.25%)
MICOFENOLATO DE MOFETIL	6 (37.5%)
CREATININA SÉRICA BASAL	2.62 mg/dl
DEPURACION DE CREATININA BASAL	25.6 ml/min
PROTEINURIA/CREATINURIA BASAL	5.1 g/24hr

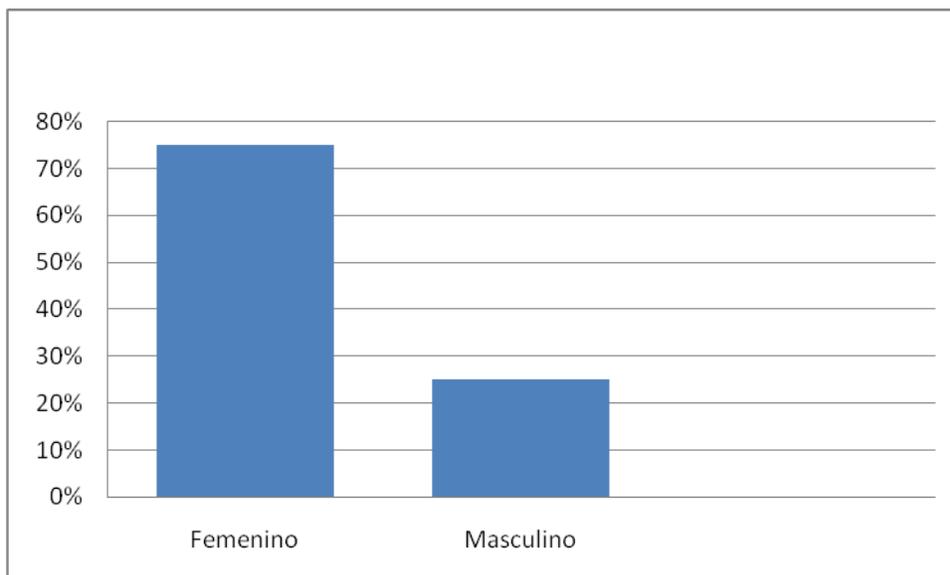
En nuestra unidad la mayoría de los pacientes con afección glomerular de etiología secundaria, tienen Nefropatía Lupica. Los resultados encontrados en el estudio en cuanto la edad se expresa en la tabla 2; cuya mediana fue de 29 años (Q₁:22 y Q₃: 55 años). (Tabla 2).

EDAD (Tabla 2.)

Años
33
38
24
20
29
26
36
23
55
23
50
29
33
25
35
22
MEDIANA: 29 AÑOS.

En relación al género 12/16 pacientes fueron del género femenino (75 %) y 4 del género masculino (25 %). (Grafica 1 y tabla 3).

FRECUENCIA DE GENERO EN PACIENTES CON NEFROPATIA LUPICA. (Grafica 1 y tabla 3)



GENERO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
FEMENINO	12	75%
MASCULINO	4	25%
TOTAL	16	100%

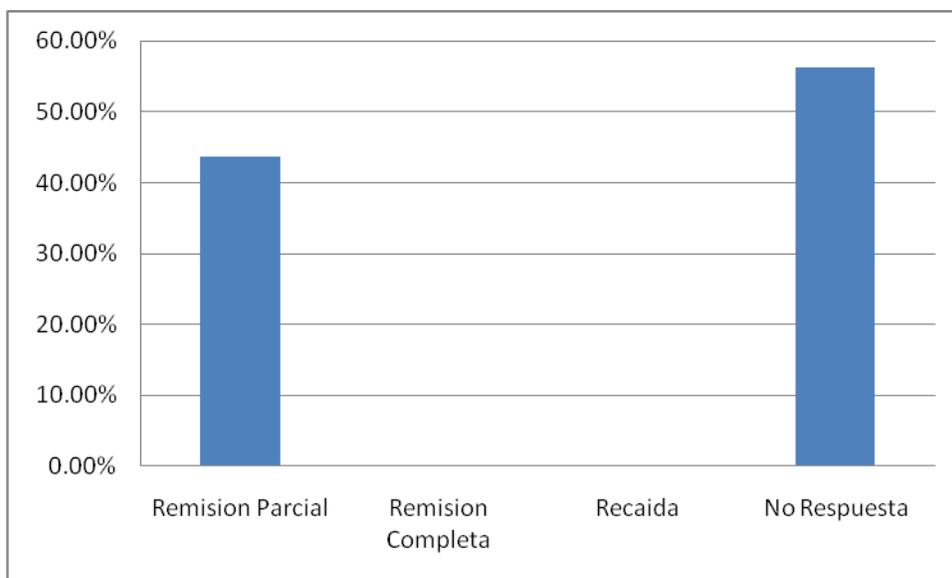
Así mismo la mediana de la creatinina sérica basal fue de 2.62 mg/dl. La creatinina sérica disminuyó de 2.62 mg/dl mediana basal, a la mediana 1.93 mg/dl a los 12 meses de tratamiento con Rituximab; La proteinuria disminuyó desde una mediana basal de 5.1 gramos al día, a una mediana de 3.83 g/día a 6 meses posterior al tratamiento, y una mediana de 3.7 g/día a los 12 meses de seguimiento (tabla 4).

SEGUIMIENTO DE LA FUNCION RENAL. (tabla 4)

	BASAL	2 MESES	4 MESES	6 MESES	8 MESES	10 MESES	12 MESES
	MEDIANA (Q ₁ -Q ₃)	MEDIANA (Q ₁ -Q ₃)	MEDIANA (Q ₁ - Q ₃)	MEDIANA (Q ₁ -Q ₃)			
CREATININA SERICA	2.62 mg/dl (0.95-6.5)	2.1 mg/dl (0.87-6.0)	2.1 mg/dl (0.9-8.5)	1.88 mg/dl (0.92-5.1)	1.68 mg/dl (0.86-6.6)	2.0 mg/dl (0.86-8.4)	1.93 mg/dl (0.8-8.4)
DEPURACION DE CREATININA	25.6 ml/min (3.8-95.4)	19 ml/min (6.3-95.3)	21.4 ml/min (6.99-94.5)	36.1ml/min (5.5-94.6)	33.8ml/min (5.5-94.6)	33.4ml/min (4.7-95.3)	36.1ml/min (5.3-96.7)
PROTEINURIA CREATINURIA	5.1g/dl/día a (4.3-10.7)	4.4 g/dl/día (2.6-10.0)	3.9 g/dl/día (1.8-8.8)	3.8g/dl/d (0.69-9.2)	3.9 g/dl/día (0.06-7.5)	4.2 g/dl/día (0.06-7.1)	3.7 g/dl/día (0.06-7.1)

En cuanto a la respuesta terapéutica los pacientes presentaron remisión parcial posterior a los 6 meses de tratamiento en 43.75% de los pacientes, ningún paciente presentó remisión completa y la no respuesta se observó en 56.25%. (Grafica 2 y tabla 5)

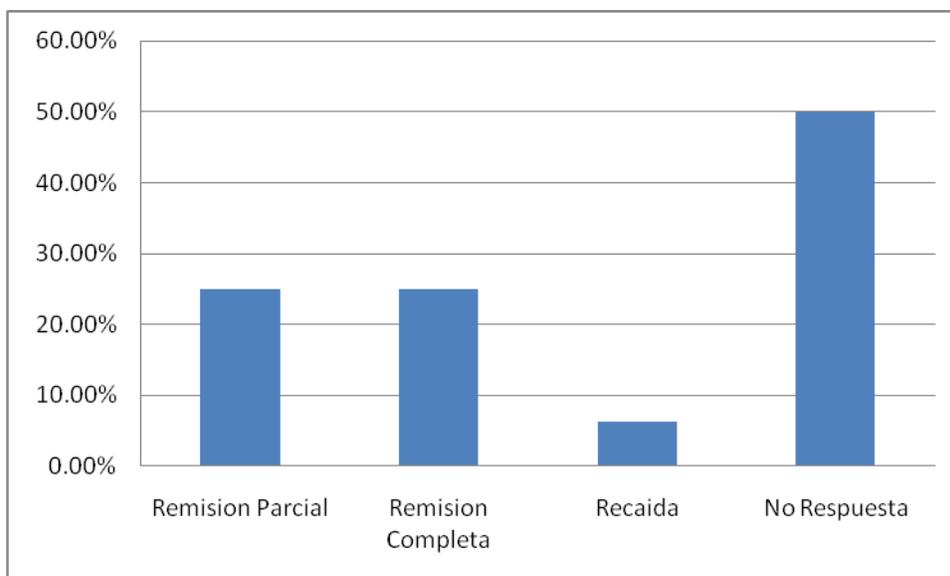
GRAFICA 2 Y TABLA 5. RESPUESTA TERAPEUTICA A 6 MESES DE SEGUIMIENTO.



RESPUESTA TERAPEUTICA A 6 MESES	FRECUENCIA	PORCENTAJE
REMISION COMPLETA	0	0%
REMISION PARCIAL	7	43.75%
RECAIDA	0	0%
NO RESPUESTA	9	56.25%

A 12 meses de seguimiento 25% de los pacientes tuvieron remisión completa, 25% remisión parcial, no respuesta en 50%, recaída en 6.26% (Gráfica 3 y Tabla 6),

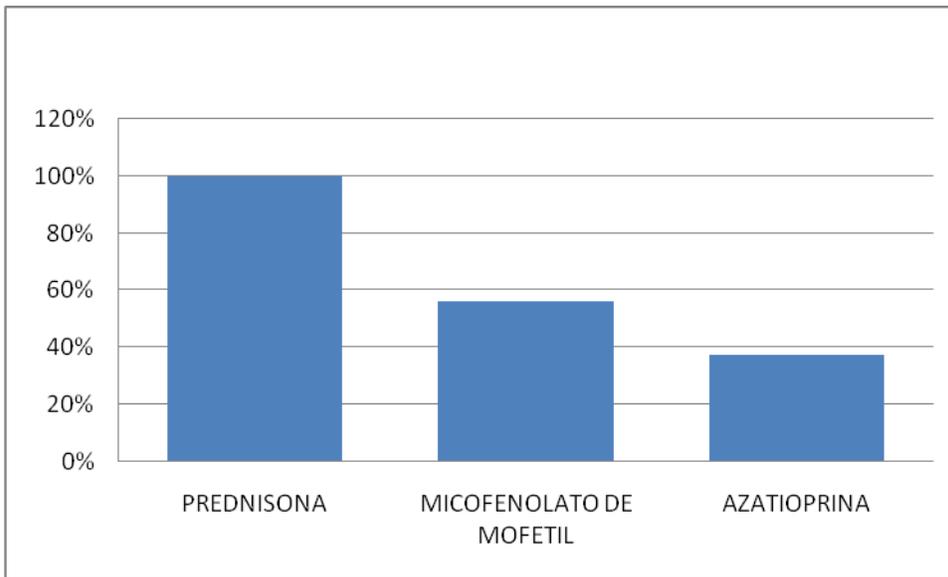
GRAFICA 3 Y TABLA 6. RESPUESTA TERAPEUTICA A 1 AÑO DE SEGUIMIENTO.



RESPUESTA TERAPEUTICA A 1 AÑO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
REMISION COMPLETA	4	25%
REMISION PARCIAL	4	25%
RECAIDA	1	6.26%
NO RESPUESTA	8	50%

Lo anterior a 6 meses de seguimiento esta por debajo de lo reportado, sin embargo en seguimiento a 12 meses estas observaciones concuerdan con las reportadas por Sifikakis y cols. Otro aspecto interesante que se evaluó fue el tratamiento concomitante, en este tenor podemos observar que se utilizo prednisona en el 100% (16/16 pacientes), Azatioprina en el 56.25% (9 de 16 pacientes) y micofenolato de mofetil en 37.5% (6 de 16 pacientes). (Gráfica 4 y Tabla 7)

ESQUEMA INMUNOSUPRESOR CONCOMITANTE. (Gráfica 4 y Tabla 7)



ESQUEMA INMUNOSUPRESOR	FRECUENCIA	PORCENTAJE
PREDNISONA	16	100%
AZATIOPRINA	9	56.25%
MICOFENOLATO	6	37.5%

El trabajo incluyó 16 pacientes adultos con Nefropatía Lupica clase III y IV. Este estudio reportó una tasa global de respuesta de 50% para Rituximab. Lo anterior es similar a los resultados encontrados por Sifikakis y cols y Vigna-Perez y cols.

CONCLUSIONES

En este estudio los pacientes presentaron a 6 meses de seguimiento remisión parcial en 43.75%, ninguno presentó remisión completa y la no respuesta se observó en 56.25%, a 12 meses de seguimiento el 25% de los pacientes tuvieron remisión completa, 25% remisión parcial, no respuesta en 50% y la recaída en 6.26%, con una tasa global de respuesta terapéutica del 50%. Lo anterior es similar a los resultados encontrados por Sifikakis y cols y Vigna-Perez, por lo cual consideramos este tratamiento como una alternativa en pacientes sin respuesta multiterapéutica previa. Cabe señalar que los 2 estudios antes citados, incluyeron a pacientes refractarios a tratamiento convencional, a diferencia de nuestro estudio que se incluyeron pacientes con refractariedad a tratamiento convencional, además de no respuesta a ciclosporina A, Ciclofosfamida vía oral e Inmunoglobulina G Intravenosa.

Se requieren de estudios similares para evaluar los resultados y tener un panorama más claro del efecto del rituximab en estos pacientes.

Y es que en este estudio no se puede determinar de manera contundente la relación que existe entre respuesta terapéutica y la cronicidad de la enfermedad, así mismo el efecto del tratamiento concomitante inmunosupresor, sin embargo se observó que los pacientes que tenían mayor índice de cronicidad en la biopsia renal, contrario a los que tenían un menor índice de cronicidad y más alto índice de actividad de la enfermedad; en cuanto al tratamiento inmunosupresor concomitante, el 100% recibió esteroide, azatioprina en 56.25% y en 37.25% micofenolato de mofetil, este último en porcentaje bajo, considerando que es un inmunosupresor de primera línea para el tratamiento de esta entidad, sin embargo es de destacar que los pacientes que presentaron remisión no recibieron Micofenolato de mofetil en forma concomitante.

DISCUSIÓN

Se incluyeron en el estudio un total de 16 pacientes, en relación a las características demográficas se encontró género 12/16 pacientes fueron del género femenino (75 %) y 4 del género masculino (25 %), lo cual es similar a la literatura y estudios previos^(1,2), así mismo en cuanto a la función renal la mediana de la creatinina sérica basal fue de 2.62 mg/dl y disminuyó de 2.62 mg/dl mediana basal, a la mediana 1.93 mg/dl a los 12 meses de tratamiento con Rituximab; La proteinuria disminuyó desde una mediana basal de 5.1 gramos al día, a una mediana de 3.83 g/día a 6 meses posterior al tratamiento, y una mediana de 3.7 g/día a los 12 meses de seguimiento, en relación a estudios previos registrados en la literatura son diferentes ya que en el presente trabajo todos estos parámetros fueron superiores^(10,11). En el período de seguimiento de los pacientes fue de 12 meses posterior al inicio de la administración de Rituximab, En cuanto a la respuesta terapéutica los pacientes presentaron remisión parcial posterior a los 6 meses de tratamiento en 43.75% de los pacientes, ningún paciente presentó remisión completa y la no respuesta se observó en 56.25%. Lo anterior a 6 meses de seguimiento está por debajo de lo reportado comparado con el estudio de Sifikakis y Vigna-Perez^(13,14), sin embargo en seguimiento a 12 meses estos resultados concuerdan ya que 25% de los pacientes tuvieron remisión completa, 25% remisión parcial, no respuesta en 50%.

En el estudio realizado Sifikakis et al, quien investigó la eficacia del rituximab exclusivamente en NL refractaria completando 4 dosis de rituximab a dosis de 375 mg por metro cuadrado de superficie corporal, recolectó los datos del uso de rituximab en 45 pacientes, los cuales habían sido refractarios a tratamiento convencional, y encontró que el 50% de los pacientes con NL tuvieron remisión.^(13,14), con una media de respuesta al tratamiento a los 6 meses y máximo al año de terapia^(11,13,14). Situación que concuerda con las observaciones de nuestro estudio.

Se han realizado otros protocolos tales como el estudio LUNAR cuyo objetivo principal fue demostrar la superioridad del rituximab frente a placebo en la

inducción de una respuesta renal. Se observó una tendencia a una mejor respuesta con rituximab, sin embargo tanto en este estudio como en el EXPLORER, no se logró demostrar una diferencia estadística significativa en la respuesta. ^(15,16)

En virtud de lo anterior consideramos estos resultados se presentaron por el diseño de los estudios, en el estudio LUNAR consideraron placebo aunado al tratamiento de esteroides y MMF, situación que influyó en los resultados así mismo en nuestro estudio no se realizó por otro lado en el estudio EXPLORER se incluyeron pacientes de 18-65 años, que cumplían criterios de ACR para LES, estaban recibiendo terapia concomitante con azatioprina, micofenolato de mofetilo a una dosis estable, cabe señalar que se excluyeron a pacientes con nefropatía lúpica con afectación moderada o grave, y pacientes con afección neurológica, se comparó rituximab contra placebo, los resultados de este protocolo no son comparables al del presente ya que no incluyó pacientes con NL. ^(15,16)

El único estudio reportado en México con características similares es el de Vigna – Pérez et al que incluyó 22 pacientes refractarios a tratamiento convencional con dosis de rituximab de 500-1000 mg cada 2 semanas x 2, el tratamiento concomitante fue con MMF, MTX, AZA, GC, en el seguimiento tuvieron 5/22 presentaron remisión completa, 7/22 remisión parcial, 20/22, a diferencia de nuestro estudio en el que se incluyeron pacientes con NL sin respuesta multiterapéutica, es decir a parte del tratamiento convencional, también CFA oral, Ciclosporina, plasmaferesis, Inmunoglobulina G, y sin embargo se observaron tasas de respuesta similares. ^(14,15) Es importante resaltar que en el presente protocolo los pacientes incluidos que no tuvieron respuesta terapéutica se relacionaron con índice de cronicidad en biopsia renal superiores reportados en los estudios de Sifikakis, Vigna-Perez^(14, 15,16), ocurriendo lo contrario con los pacientes que no tuvieron éxito terapéutico, así mismo el 100% de los pacientes tuvo como tratamiento inmunosupresor concomitante esteroides, azatioprina en 56.25% y en 37.25% micofenolato de mofetil, todo lo anterior pudiendo estar relacionado importantemente en los resultados, en este tenor se necesitan más estudios para demostrar el efecto del rituximab en pacientes mejor seleccionados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Mok C and Lau C. pathogenesis of systemic Lupus eritematosus J clin pathol.2003;56:481-490.
- 2.- Rahman A and Isenberg D. Mechanisms of disease Systemic Lupus Erithematosus. N Engl J Med 2008;358:929-39.
- 3.- Castañeda R and Esquivel J. Nefritis Lupica. Medicina Universitaria 2003; 5 :161-168.
- 4.- Petri M. Review of classification criteria for systemic Lupus Erithematosus. Rheum Dis Clin N Am 2005;16: 245-254.
- 5.- Stewart J. Lupus Nephritis. J Am Soc Nephrol 1999; 10: 413-424.
- 6.- Weening J, Vivette D, Agati D, Schwartz M, Surya V et al. The Classification of Glomerulonephritis in systemic Lupus Erythematosus Revisited.J Am Soc Nephrol 2004; 15: 241-250.
- 7.- Alonso L, Molina Jand Vasquez G. Update on the treatment of proliferative Lupus nephritis. Rev Colomb Reumatol 2009; 16: 23-34.
- 8.- Houssiau J. Management of Lupus Nephritis: An Update. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 2694–2704.
- 9.- Waldman M and Appel G. Update on the treatment of Lupus nephritis. Kydney Int 2006; 70: 1403-1412.
- 10.- Haubitz M.Exploring new territory: the move towards individualised treatment Lupus. 2007; 16:227–231
- 11.- Appel GB, Waldman M and Radhakrishnan J. New approaches to the treatment of glomerular diseases. Kidney Int 2006; 70: S45–S50.
- 12.- Schneider M. Exploring new territory: considering the future. Lupus 2007; 16, 221-226
- 13.- Walsh M and Jayne D. Rituximab in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis and systemic lupus erythematosus: past, present and future Kidney Int 2007; 72: 676–682.
- 14.- Darrit J. Rol of rituximab therapy in glomerulonephritis.J Am Soc Nephrol 2009; 18: 278-282.

- 15.- Oton T, Silva L, Fernandez M, and Andreu J. Terapia Biologica dirigida contra los Linfocitos B en el lupus eritematoso sistémico. *Semin Fund Esp Reumatol* 2011;12: 10-14.
- 16.- Andrade L, Irazoque F, Lopez R, Barragan Y, Bourget F et al. Eficacia de rituximab comparado con ciclofosfamida, en pacientes con manifestaciones graves de lupus eritematoso generalizado, estudio aleatorizado y multicentrico. *Reumatol Clin* 2010; 10: 10-16.
- 17.- Camous L, Melander C, Vallet M, and Squalli T. Complete Remission of Lupus Nephritis With Rituximab and Steroids for Induction and Rituximab Alone for maintenance therapy. *American Journal of Kydney Diseases* 2008; 2: 346-352.
- 18.- Meyers C, Geanacopoulos M, Holzman L, and Salant D. Glomerular Disease Workshop *J Am Soc Nephrol* 2005;16: 3472–3476.
- 19.- Kamesh L, Harper L, and Savage CANCA-Positive Vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1953–1960.
- 20.- Shahed M and Wong C, Rituximab and nephrotic syndrome: a new therapeutic hope?. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 11–17.
- 21.- Fervenza FC, Cosio FG, Erickson SB, Specks U, Herzenberg AM et al. Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2008; 73: 117–125
- 22.- Ruggenenti P, Chiurciu C, Brusegan V, Abbate M, Perna A et al. Rituximab in Idiopathic Membranous Nephropathy: A One-Year Prospective Study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1851–1857.
- 23.- Bhat P and Radhakrishnan J. B lymphocytes and lupus nephritis: New insights into pathogenesis and targeted therapies. *Kidney Int* 2008; 73: 261–268



ANEXO 1
Hospital de Especialidades “Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional LA RAZA
Nefrología

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

FECHA _____ NUMERO _____

Nombre: _____

Afiliación: _____ Género _____

Edad _____

Antecedentes _____

Fecha Dx de LES _____

Edad de Diagnostico _____

Criterios de

Diagnósticos _____

Fecha Inicio Nefropatía _____ Edad de

Diagnóstico _____

Datos

clínicos _____

Datos de

Laboratorio _____

USG _____

Gammagrama _____

Fecha de Biopsia _____ Clase Reportada _____

Índice de

Actividad _____

Índice de cronicidad _____

Terapia utilizada

Tiempo de seguimiento _____

Desenlace _____

Fecha de inicio de rituximab _____

Dosis y esquema utilizado _____

Efectos adversos de administración y Complicaciones

EXAMENES DE LABORATORIO:

FECHA								
Creatinina								
Depuración								
Proteinuria								
Sedimento urinario								
Albumina								
colesterol								
Trigliceridos								
Urea								
BUN								
Ac urico								
Leucocitos								
Linfocitos								
Plaquetas								

INMUNOLOGICOS

FECHAS						
ANA						
A DNA						
C3						
C4						

ANEXO 2

Estudio	Pacientes y numero de nefritis	Dosis RTX.	Otro tx	Remisión	Depleción de células B	DNA	Recaída
Gotenberg	13 (4)	375 mg/m ² c/4 semanas x 1-4	NR	7/13 Completa, 2/13 parcial.	NR	4 negativos, 2 disminuyo, 3 no cambio, 2 se perdieron los datos.	2/9 (9 y 15 meses).
Leandro	24 (17)	500 mg cada 2 semanas x 2 o 1000 mg c/ 2 semanas x 2.	CYC GC	• 24/24	23/24	Estadísticamente significativo, reporto disminución.	7/24 (tiempo no reportado).
Looney	18 (6)	100 mg/m ² x1 o 375 mg/m ² x1 o 375 mg/m ² semanal x 4	AZA, MTX, HCQ, GC	•	11/17	Cambios reportados no significativos.	NR
Sfikakis	10 (10)	375 mg/m ² semanal x 4.	GC	5/10 completa, 3/10 parcial.	9/10	Estadísticamente significativo, reporto disminución.	3/8 (5,5 y 8 meses).
Smith	11 (6)	375 mg/m ² semanal x 4.	MMF, AZA, GC	6/11 completa, 5/11 parcial.	11/11	Cambios reportados no significativos	7/11 (media 12 meses).
Vigna – Perez	22 (22)	500-1000 mg cada 2 semanas x 2.	MMF, MTX, AZA, GC.	5/22 completa, 7/22 parcial.	20/22	Cambios reportados no significativos	NR

AZA, azatioprina, CYC ciclofosfamida, GC glucocorticoides, HCQ hidroxicloroquina, MMF micofenolato de mofetil, MTX metotrexate, NR no reportada, RTX rituximab, tx Tratamiento.