



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



Experiencia del uso de rituximab en la
nefritis lúpica en el Hospital Infantil
de México Federico Gómez

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN :

REUMATOLOGÍA PEDIATRÍA

P R E S E N T A:

Dra. Ninoska Linne De la Rosa

Encarnación



TUTOR:

Dr. Enrique Faugier Fuentes

ASESOR METODOLÓGICO:

Dr. Horacio Marquez González



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

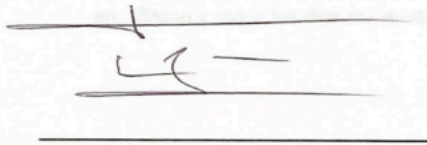
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

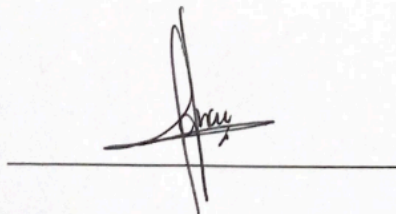
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DIRECTOR DE TESIS
DR. ENRIQUE FAUGIER FUENTES
PROFESOR TITULAR REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



ASESOR METODOLÓGICO
M. EN C. HORACIO MÁRQUEZ GONZÁLEZ
MÉDICO ADSCRITO A OFICINA DE APOYO A LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



DEDICATORIAS

A Dios por ser mi fuente de energía, brindarme la fortaleza y voluntad necesaria para enfrentar cada situación, por estar presente en cada momento y mostrarme que tu tiempo es perfecto, que la Fé mueve montañas.

A mi padre por ser mi motor a pesar de no estar a mi lado, por ser mi inspiración, mi fortaleza para no darme por vencida para alcanzar mis sueños. Por enseñarme el valor de la responsabilidad y respecto.

A mi madre por brindarme todo su amor, dedicación y apoyo en la toma de mis decisiones.

A mis hermanos por el amor, la comprensión y por demostrarme que puede contar con ustedes en todo momento.

A mi prima Lucy por ser mi inspiración de venir a estudiar a México, por ser mi apoyo cuando más lo he necesitado.

A la Dra. Nereída Solano por depositar la confianza en mí, y darme la oportunidad de venir adquirir conocimiento, por nuestros niños que tanto nos necesitan.

A doña María y don Luis por ser mis padres en México y abrir las puertas de su casa para mí.

INDICE

I.	Introducción.....	5
II.	Marco teórico.....	7
III.	Antecedentes.....	18
IV.	Planteamiento del problema.....	20
V.	Pregunta de investigación.....	21
VI.	Justificación	22
VII.	Objetivo	23
VIII.A	General.....	23
VIII.B	Específicos.....	23
VIII.	Métodos.....	24
IX.	Descripción de variables.....	25
X.	Plan de análisis estadístico.....	29
XI.	Consideraciones éticas.....	30
XII.	Resultados.....	31
XIII.	Discusión.....	40
XIV.	Conclusión.....	42
XV.	Limitación del estudio.....	44
XVI.	Cronograma de actividades.....	45
XVII.	Referencias bibliográficas.....	46

I. INTRODUCCIÓN

La nefritis lúpica (NL) es la inflamación del riñón que abarca diversos patrones de enfermedad renal, incluida la patología glomerular, tubulointersticial y vascular. Se considera la complicación más grave del lupus eritematoso sistémico (LES), con una alta tasa de mortalidad y morbilidad de no ser tratada de manera oportuna. En la actualidad esta afección requiere de nuevas estrategias terapéuticas, ante las recaídas después del tratamiento convencional. (1)

La mayoría de los pacientes con NL presentan un examen general de orina anormal con o sin creatinina plasmática elevada, siendo la proteinuria un rasgo característico. Al momento del diagnóstico de LES, el 25 a 50 por ciento de los casos presentan afección renal en etapas tempranas, se considera un factor de mal pronóstico. En cambio, en solo un 5% de los casos se puede presentar hasta 5 años después de integrar LES. (1)

La población más frecuente afectada son las mujeres en edad adolescente, sin embargo, los masculinos tienden a tener una mayor gravedad de la enfermedad. Con el advenimiento de la terapia avanzada, la tasa de supervivencia renal es de 5 años. Los factores genéticos y ambientales juegan un papel importante en la patogenia de la nefritis lúpica. Los pacientes pueden experimentar períodos de remisiones y exacerbaciones. La afectación clínica a menudo se correlaciona con la afectación glomerular de la enfermedad. (1)

La biopsia renal sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de nefritis lúpica, sus hallazgos son esenciales para guiar el tratamiento. El 10% de los pacientes luego de 10 años de diagnosticados pueden progresar a enfermedad renal en etapa terminal. Las terapias actuales han mejorado sustancialmente los resultados y la supervivencia al 90% en muchos casos. A pesar de la inducción a

la remisión, el riesgo de recaída continúa siendo considerablemente alto, por lo cual la terapia de mantenimiento es esencial para los pacientes con NL. (1)

Las terapias biológicas han ganado recientemente más impulso en el tratamiento de la nefritis lúpica, siendo considerados como predictores de remisión en casos refractarios. Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el antígeno CD20 de los linfocitos B, es eficaz en nefropatía lúpica refractaria. Se cree que las células B desempeñan un papel importante en la patogenia del lupus eritematoso sistémico (LES) a través de la hiperreactividad de las células B y la formación de autoanticuerpos. Existen pocos datos en población pediátrica a nivel mundial, y en México solo contamos con un estudio sobre la respuesta de Rituximab en nefritis lúpica refractaria, que reporta una tasa elevada de respuesta renal en comparación con lo reportado en la literatura. (1)

II. MARCO TEÓRICO

El lupus eritematoso sistémico (LES) es el prototipo de enfermedad autoinmune. Se caracteriza por múltiples autoanticuerpos asociados con una enfermedad multisistémica. Los anticuerpos más comúnmente asociados con LES son los anticuerpos antinucleares (ANA) y el ADN anti-bicatenario (nativo) (anti-dsDNA). (3)

La población pediátrica con LES suele tener una enfermedad más grave, sino se trata, la mortalidad a los 5 años alcanza el 95%. El riñón es uno de los principales órganos diana. (3) La NL ocurre con más frecuencia (40% -70%) en pacientes de origen asiático, africano, hispano o nativo americano que en los de origen europeo (hasta un 30%). La edad promedio de aparición es a los 12 años, en casos raros ocurre a los 5 años. (1) (10)

A pesar de los avances, un número significativo de pacientes con NL desarrolla enfermedad renal en etapa terminal (ERT) que requiere diálisis o trasplante de riñón.(4)

El tratamiento requiere que el médico equilibre la inmunosupresión necesaria para reducir el daño a los órganos y la disfunción autoinmune con la morbilidad de tales terapias. (3)

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LA NEFRITIS LÚPICA

La clasificación histológica de NL de 2003 de la Sociedad Internacional de Nefrología / Sociedad de Patología Renal (ISN / RPS) se basa principalmente en la patología glomerular sin considerar los túbulos y el intersticio. Esta clasificación reemplaza la publicada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 1982 (Tabla 1). (10)

Las lesiones activas incluyen hiper celularidad endocapilar con o sin infiltración de leucocitos y con reducción luminal sustancial, cariorrexis, ruptura de la MBG, semilunas celulares o fibrocelulares, asas de alambre y agregados inmunes intraluminales. Mientras que las lesiones crónicas son glomeruloesclerosis, adherencia y semilunas fibrosas. Se puede usar un puntaje de actividad (AI, rango 0-24) y un puntaje de cronicidad (IC, rango 0-12), lo que permite tomar la decisión del tratamiento. La nefritis lúpica clase IV es la más frecuente de todas las clases, comprobada por biopsia. (3) (10)

PATOGENIA

La nefritis lúpica es iniciada por complejos inmunes que son eliminados por células mesangiales, lo que da como resultado a la clase I y II. La interacción de estos complejos, los cuales contienen varios antígenos, se localizan en el espacio subendotelial y mesangial, posteriormente en área subendotelial de la membrana basal glomerular, que lleva a la activación del complemento, desencadenando procesos de inflamación, necrosis y fibrosis irreversible. La localización y acumulación de los complejos inmunes define las diferentes clases de glomerulonefritis. En la actualidad queda por definir los factores que determinan la progresión a las clases III y IV. El daño tisular de la NL puede progresar a etapas crónicas e irreversibles a través de procesos similares en muchas formas diferentes de enfermedad renal. (10)

La biopsia continúa siendo el estándar de oro, el tejido renal se examina mediante microscopía óptica para evaluar las características generales, los hallazgos celulares, las lesiones glomerulares y tubulares, y el grado de fibrosis; microscopía inmunofluorescente para determinar la naturaleza y extensión de los depósitos inmunes; y microscopía electrónica para determinar las características ultraestructurales y la ubicación de los depósitos inmunes dentro de la membrana basal. (3)

La nefritis lúpica tiene un sello histológico que se caracteriza por la presencia de depósitos inmunes de "FULL HOUSE", predominantemente IgG, C3 y, en la mayoría de los casos, C1q, con depósitos variables de IgA e IgM. (3)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA NEFRITIS LÚPICA

El LES se puede presentar con síntomas sutiles persistentes o intermitentes; La mayoría tienen síntomas constitucionales vagos de fiebre, pérdida de peso, fatiga y pérdida de apetito. Se observan signos generalizados de activación inmunitaria, como linfadenopatía y hepatoesplenomegalia. (3)

TABLA 1: CLASIFICACIÓN DE LA NEFRITIS LÚPICA DE LA SOCIEDAD INTERNACIONAL DE NEFROLOGÍA / SOCIEDAD DE PATOLOGÍA RENAL 2003	
Clase I. NL mesangial mínima	Glomérulos normales con microscopia óptica, pero mínimos depósitos mesangiales en inmunofluorescencia.
Clase II. NL proliferativa mesangial	Hiper celularidad y expansión mesangial leve, en la microscopia óptica, con depósitos mesangiales en la inmunofluorescencia; puede haber depósitos subepiteliales o subendoteliales en inmunofluorescencia o en microscopia electrónica.
Clase III. NL focal Lesiones en < 50 % de los glomérulos con lesiones de tipo endocapilar o extracapilar, con depósitos subendoteliales con o sin afectación del mesangio.	Pueden existir lesiones activas (A) o crónica (C), por lo que se subdividen en: - Clase III (A): lesiones activas (NL proliferativa focal) - Clase III (A/C): lesiones activas y crónicas (NL proliferativa focal y esclerosante) - Clase III (C): lesiones crónicas inactivas con cicatrices (NL esclerosante focal)
Clase IV. NL difusa: Lesiones $\geq 50\%$ de los glomérulos, con depósitos difusos subendoteliales, con o sin alteraciones mesangiales. Pueden tener lesiones A o C. además las lesiones pueden ser segmentarias (S: cuando $\geq 50\%$ de los glomérulos afectados tiene menos de la mitad del ovillo con lesiones) o globales (G: cuando $\geq 50\%$ de los glomérulos afectados tiene más de la mitad del ovillo con lesiones).	En esta clase se incluyen los depósitos en asas de alambre. Se subdividen en: - Clases IV-S (A): lesiones segmentarias activas (NL proliferativa segmentaria difusa) - Clase IV-G (A): lesiones globales activas (nefritis lúpica proliferativa global difusa) - Clase IV-S (A/C): lesiones segmentarias activas y crónicas (NL esclerosantes y proliferativas segmentarias difusa). - Clase IV-G (A/C): lesiones globales activas y crónicas (NL esclerosante y proliferativas global difusa) - Clase IV-S (C): lesiones segmentarias crónicas (NL esclerosantes segmentarias difusa) - Clase IV-G (C): lesiones globales crónicas (NL esclerosante global difusa)
Clase V. NL membranosa	-Engrosamiento de la membrana basal glomerular con depósitos inmunes de forma global o segmentaria en la vertiente subepiteliales de la membrana basal; -Se puede asociar con expansión mesangial. -Puede aparecer en combinación con las clases III o IV. -Puede tener un avanzado grado de esclerosis. Muy similar a las formas idiopáticas en las fases iniciales.
Clase VI. NL esclerosada	Con afectación de más del 90% de los glomérulos, sin actividad residual.

El 80 a 90% de NL infantil se desarrolla dentro del primer año de diagnóstico, en el por ciento restantes ocurre entre el primer y segundo año. Aunque puede presentarse en etapas tardías (>5 años). La nefritis lúpica silenciosa se caracteriza por tener hallazgos anormales en la biopsia renal, pero sin evidencia clínica de enfermedad renal. (3) (10)

El diagnóstico clínico requiere solo la presencia de proteinuria anormal en un paciente con LES, además este se respalda si se acompaña de hematuria. Otros datos que sustenta es la función renal alterada, cabe mencionar que deben excluirse otras causas antes de atribuir a la NL. Es importante mencionar que la ausencia de proteinuria no excluye NL. (10)

La NL generalmente se puede dividir en presentación nefrítica o nefrótica, aunque puede haber superposición. Los pacientes nefríticos presentan de forma variable hipertensión, hematuria microscópica o macroscópica, deterioro de la función renal y edema periféricos, cabe mencionar que la proteinuria tiene grado variable (leve o nefrótica); mientras que el síndrome nefrótico se caracteriza por proteinuria intensa ($\geq 3,5$ g / 24 horas), hipoalbuminemia (< 3 g / dl), edema periférico e hiperlipidemia. (10)

Los pacientes pueden desarrollar enfermedad renal crónica (ERC), definida por la elevación persistente de la creatinina sérica o la reducción de la tasa de filtración glomerular (TFG). Las etapas avanzadas de enfermedad renal crónica se acompañan de hipertensión, anemia, azotemia o enfermedad metabólica ósea. (3)

La presencia de hematuria macroscópica debe suscitar la sospecha de trombosis de la vena renal, microangiopatía trombótica o una deficiencia del factor de coagulación. La proteinuria en niños se define por una proteína / creatinina en orina puntual (Up / c) de más de 0.2 mg / mg de creatinina o por una recolección de orina de 24 horas que contiene proteína mayor de 4 mg / m² / hora. El rango nefrótico de proteinuria en niños se define por un Up / c de más de 2 a 3 mg / mg

de creatinina o por una recolección de orina de 24 horas que contiene proteínas de más de 40 mg / m² / hora. (10)

INDICACIONES DE BIOPSIA RENAL

TABLA 2. INDICACIONES DE BIOPSIA RENAL	
Biopsia diagnóstica por ACR	Biopsia control por CARRA
- Sedimentos urinarios activo (hematuria, leucocituria, cilindros)	-Proteinuria persistente o en aumento
- Proteinuria persistente (Up / c mayor que 0.5 mg / mg) en 24 horas	-Empeoramiento de la función renal
- Microhematuria persistente (≥5 recuento de RBC por campo de alta potencia)	-Desarrollo de sedimentos de orina activo (previo normal)
- Deterioro inexplicable de la función renal	-Permite evaluar respuesta terapéutica y guiar tratamiento.
- Datos clínicos de Síndrome nefrótico y/o nefrítico	-Determinar si se desteta de la terapia de inmunosupresión.
-Proteinuria ≥0,5g en 24 horas	

BIOMARCADORES SERICOS Y URINARIOS

- Autoanticuerpos: los títulos de Anti-dsDNA pueden predecir la presencia de NL (sensibilidad 57% y especificidad 97%). (2)
- Proteínas del sistema de complemento: La disminución de los niveles plasmáticos de C3 y C4 se han asociado tradicionalmente con la actividad de la enfermedad, particularmente en NL proliferativa. Sin embargo, no son muy sensibles o específicas para predecir la recurrencia de NL. Menos del 25% de los niños con hipocomplementemia tienen NL recurrente, y solo el 50% de los casos con NL recurrente están precedidos por caídas en los niveles C3 y C4. (2)
- Creatinina sérica: Se debe monitoreada en pacientes con NL, dado que su aumento orienta a una peor supervivencia renal. (2)
- Interleucina: (IL) -2, IL-6, IL-17 e IL-37 posibles biomarcadores de NL. Sin embargo, se requieren más estudios para determinar el papel para predecir la actividad de LN o disminución de la función renal. (2)

- Sedimento urinario: hematuria y cilindros de glóbulos rojos es uno de los criterios de diagnóstico para NL. La hematuria glomerular puede estar asociado con la progresión de la enfermedad renal. (2)
- Proteinuria: carece de especificidad, algunos estudios sugieren que caídas significativas en la proteína urinaria después tres o seis meses de terapia se asociaron con aumento de la supervivencia renal a largo plazo. (2)
- Otros biomarcadores urinarios: la célula vascular soluble molécula de adhesión (sVCAM), angiostatina, ceruloplasmina, y osteopontina N-half (OPN N-half) fueron recientemente asociados con la actividad de NL. (2)

TRATAMIENTO DE LA NEFRITIS DE LÚPICA

Los objetivos del tratamiento en la NL es lograr la remisión completa de la enfermedad, minimizar la toxicidad a las drogas, disminuir la actividad, prevenir la recurrencia y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

La remisión completa se caracteriza por caídas significativas de la proteinuria y mejora de la TFG después de seis a doce meses de tratamiento. En cambio, la remisión parcial por una reducción de 50% o más en proteinuria y de la TFG después de seis a doce meses de tratamiento. (3)

La terapia inmunosupresora comprende una primera fase de inducción, en la que se pretende la remisión precoz de brote renal y evitar la cronicidad. Mientras la fase de mantenimiento evitara nuevos brotes renales durante el desarrollo de la enfermedad. (3)

En la última década, se han demostrado que el micofenolato mofetilo (MMF) tiene tasas más bajas de efectos adversos para la fase de inducción de 6 meses y el mantenimiento a largo plazo. El MMF y azatioprina (AZA) fueron similares en eficacia para el mantenimiento a largo plazo en las tasas de recaída, actividad de la enfermedad y función renal, con tasas más bajas de anemia y leucopenia en el grupo MMF. (3)

La NL de clase V se recomienda inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en paciente que presentan proteinuria de bajo grado y función renal conservada. Sin embargo, se recomienda el tratamiento inmunosupresor en los que presentan proteinuria de rango nefrótico y / o disminución de la función renal. (3)

Las pautas de CARRA recomiendan micofenolato de mofetilo o CYC para el período de inducción inicial de 6 meses, combinado con una de tres estrategias de corticosteroides: principalmente oral, principalmente intravenosa (IV) y mixta oral / IV. Se pueden administrar pulsos de metilprednisolona (30 mg / kg / dosis hasta 1000 mg / dosis) en el momento de la inducción para los tres protocolos de esteroides potenciales. (3)

En la actualidad la terapia de mantenimiento para NL proliferativa pediátrica se recomienda micofenolato de mofetilo o AZA a largo plazo, en combinación con esteroides. La hidroxicloroquina reduce las tasas de brote en el LES y la incidencia de enfermedad renal. Existen beneficios de utilizar IECA para reducir la proteinuria y preservar la función renal, independientemente del efecto sobre la hipertensión. (3)

Un estudio multicéntrico controlado y aleatorizado en 81 pacientes menores de 14 años de edad con nefritis lúpica en China, demostró una tasa de respuesta renal completa superior para Tacrolimus (TAC) más prednisona versus ciclofosfamida más prednisona, con menor frecuencia de efectos adversos (gastrointestinales y leucopenia) con TAC. (17)

La terapia de inmunosupresión “Multitarget” en la nefropatía lúpica, tiene el enfoque de emplear diferentes mecanismos de acción, además de ser una estrategia de tratamiento prometedora para la NL, como se da en los casos de los pacientes trasplantados.

Existen estudios realizados en China por Zhang et al, demuestran la eficacia y seguridad de la triple combinación (esteroides, inmunosupresor oral e inmunosupresor intravenoso) como terapia eficaz tanto en fase de inducción como de mantenimiento. La terapia multitarget como tratamiento de mantenimiento de la NL permitió una tasa baja de recaída renal y menos efectos adversos, lo que sugiere que es efectivo y seguro para los pacientes con afección renal. (18)

En una investigación realizada en nuestra Institución en el 2019, se demostró que la terapia de inducción multitarget desde hace más de 5 años (esteroides+ CYC+ AZA o MMF) a logrado obtener una tasa de respuesta renal de un 50% a 77.5% durante los primeros 6 meses. (19)

El tratamiento del LES con Rituximab (RTX) parece apropiado, ya que es un anticuerpo Kappa IgG1 monoclonal quimérico, que se une específicamente al antígeno CD20 y media agotamiento de células B, evitando así la renovación de autoanticuerpos y presentación de antígenos por patógeno células B. CD20 se expresa en células B inmaduro, maduro y activado, pero no células plasmáticas, células madre o células pro-B, actúa a través de la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos, citotoxicidad y apoptosis dependientes del complemento para agotar eficazmente las células B durante 6 a 9 meses en más del 80% de pacientes. (3)

Rituximab es el primer agente aprobado para tratamiento de pacientes con linfoma en recaída o refractario, y posteriormente se ha utilizado para diversas enfermedades autoinmunes, incluida la nefritis lúpica refractaria. Se considera que los pacientes tratados con este biológico logran una mayor reducción de los títulos de anti-dsDNA y mayor recuperación de complemento. (4) (3) El efecto esperado es de 6 a 9 meses en un 80% de los casos.(20)

En el Hospital Infantil de México, se publica una investigación en el 2018, se demostró que solo en los casos refractarios y de recaída de la NL, se recomienda el uso de rituximab. Además la tasa de respuesta renal completa se logro a los 6 meses con un 42.8% y una remisión de 14.2% por los criterios de EULAR. (21)

RESULTADOS Y PRONOSTICO DE LA NEFRITIS LÚPICA

La ACR, la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) y CARRA han propuesto varias definiciones de respuesta completa y parcial y de brotes renales. Existen predictores de mal pronóstico renal como afroamericanos, TFG (menos de 60 ml / min / 1,73 m²) y proteinuria en rango nefrótico (ver tabla 3). (3)

Los trasplante o terapia de reemplazo renal (diálisis peritoneal o hemodiálisis), se recomienda en los pacientes que se acercan a la enfermedad renal crónica. El trasplante preventivo mejora la supervivencia del injerto y del paciente, así como la actividad extrarrenal del LES. Se recomienda en pacientes candidatos a trasplante que se encuentren en remisión durante 6 a 12 meses previos. El 2% al 30% de los pacientes trasplantados presentan recurrencias del LES, lo que se asocia con una mayor tasa de pérdida del injerto. (3)

La mortalidad en niños afroamericanos con enfermedad renal crónica es el doble de la tasa en niños caucásicos. Las principales causas de muerte en estos pacientes son las infecciones y las complicaciones cardiovasculares. (3)

Existe una variedad de lesiones vasculares renales (RVL) en el LES. La microangiopatía trombótica se presenta en el 8% al 17% de las biopsias de la NL, tiene una fase aguda que se caracteriza por estrechamiento u oclusión de la luz del vaso por acumulación de material eosinofílico y fucsínofílico con propiedades de tinción de la fibrina; hinchazón y denudación de células endoteliales; presencia de eritrocitos fragmentados; y ausencia de depósitos inmunes. En cambio, la fase crónica se caracteriza por fibroplasia intimal de "piel de cebolla". (3)

TABLA 3. DEFINICIONES DE RESPUESTA PARCIAL Y COMPLETA FORMULADAS POR EL COLEGIO AMERICANO DE REUMATOLOGÍA (ACR), LIGA EUROPEA CONTRA EL REUMATISMO (EULAR), Y LA ALIANZA EN INVESTIGACIÓN DE ARTRITIS Y REUMATOLOGÍA EN LA INFANCIA (CARRA)

RESPUESTA RENAL	ACR	EULAR	CARRA
Mínima			-30-50% de mejoría en respuesta de dos parámetros (proteinuria, función renal como depuración de creatinina o creatinina sérica o sedimento urinario) sin empeoramiento clínicamente relevante de los demás parámetros renales.
Parcial moderada	<ul style="list-style-type: none"> -25% de mejoría de la inicial TFG anormal. - ≥50% reducción en el índice albumina/creatinina en un rango de 0.2-2.0. -Cambio de un sedimento urinario (>5 eritrocito/c, >5 leucocitos/c y/o >1 cilindro urinario) a un sedimento urinario inactivo (5 eritro/c, 5 leuco/c y sin cilindros urinarios). 	<ul style="list-style-type: none"> -Proteinuria ≤0.5gr/día -TFG normal (>90ml/min), si se encontraba anormal, mejorando a un nivel de menos de 10% anormal (≥81ml/min) - Sedimento urinario inactivo (<5 eritro/c o leuc/c y ausencia de cilindros urinarios). 	Por lo menos 50% de mejoría en dos parámetros renales (proporción máxima de índice albumina/creatinina ≤1.0) sin empeoramiento clínicamente relevante de los demás parámetros renales
Complete	<ul style="list-style-type: none"> -TFG estimada ≥90ml/min/1.73m² y -≥50% reducción en el índice de albumina/creatinina a un valor <0,2. -Sedimento urinario inactivo. 	<ul style="list-style-type: none"> -Proteinuria ≤0.2g/día -TFG normal (>90ml/min) o mejorando a un nivel de menos de 10% anormal (≥81ml/min). -Sedimento urinario inactivo. 	<ul style="list-style-type: none"> -Normalización de la función renal -Sedimentos urinarios inactivos -Índice albumina/creatinina <0.2 o apropiado para la edad.
Remisión		Respuesta sostenida por al menos 3 a 6 meses, pero no podría decirse que se encuentra en remisión completa en ausencia de biopsia.	

La microangiopatía se presenta clínicamente como síndrome urémico hemolítico (HUS), púrpura trombocitopénica trombótica y / o síndrome antifosfolípido. La vasculopatía del lupus necrotizante no inflamatorio presenta cambios necrotizantes en la pared del vaso, abundantes depósitos inmunes intramurales y estrechamiento u oclusión luminal con la ausencia de células inflamatorias. La vasculitis por lupus (LV) es un hallazgo raro caracterizado por células inflamatorias prominentes (neutrófilos y células mononucleares) que se infiltran en las paredes de arterias pequeñas y medianas con necrosis fibrinoidea; se parece a la poliarteritis nodosa. (3)

III. ANTECEDENTES

Se han publicados investigaciones en adulto, sobre la eficacia de Rituximab en nefritis lúpica refractaria (resistentes a otros inmunosupresores), en cambio en la población pediátrica existe pocos resultados.

En 2013 Davies et al, describen que la terapia con Rituximab (RTX) logra respuesta en NL refractaria en adultos. Sin embargo, NL en media luna rápidamente progresiva con insuficiencia renal significativa, la terapia puede no prevenir la progresión a ESRF y diálisis. A diferencia de la clase IV-G grave, la cual está asociada con una respuesta deficiente al tratamiento. (5)

Existe evidencia significativa sobre la eficacia y seguridad a mediano plazo de la inducción de RTX, seguida de terapia de mantenimiento con micofenolato de mofetilo para inducir y mantener la remisión en niños con NL. (6)

Con respecto a las terapias biológicas, el ensayo de evaluación de la nefritis por lupus con rituximab (LUNAR) no demostró ningún beneficio en los resultados renales con la adición de rituximab (RTX), un anticuerpo monoclonal para CD-20 que agota las células B circulantes, los esteroides y el MMF. Sin embargo, una revisión reciente en adultos, de 26 informes y 300 pacientes tratados con RTX demostró una remisión completa y parcial combinada en 87% (clase III), 76% (clase IV) y 67% (clase V) NL. Se necesitan más estudios para determinar la eficacia y el uso óptimo de RTX. (7)

En el 2013 se observó que la transición de remisión parcial a completa se lograba durante el segundo año de seguimiento posterior al RTX. A diferencia de lo reportado en un estudio sobre la seguridad y eficacia de Rituximab en NL en un centro pediátrico al norte de Grecia, donde el 75% de la población de estudio, presento respuesta renal completa después de 2 a 4 meses de iniciado la terapia biológica, mientras que 25% restante presentó respuesta parcial, con recaída a los 15 meses posterior al RTX. Además permite la reducción de esteroides e incluso su retiro.(8)

La administración de este anticuerpo monoclonal quimérico permitió disminuir la dosis de corticoesteroides e incluso retirar. Rituximab a demostrado ser una terapia biológica prometedora por ser un predictor de remisión, no obstante, un menor porcentaje de los pacientes presenta datos de recaída.

En una publicación en población pediátrica, realizada 2018 por Hogan et al, reporta que la terapia con RTX + MMF combinada con una rápida disminución de esteroides demostró ser un tratamiento eficaz para NL grave, pero se asoció con una alta tasa de infección por VZV en niños. (8)

En el 2018 Aparicio L., en una investigación realizada en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, se observó que la tasa de respuesta a tratamiento con Rituximab en nefritis lúpica era similar a lo reportado en literaturas internacionales, donde 57.1% presentaba respuesta completa por CARRA y 42,8% por EULAR, en cambio solo un 14.2% curso con remisión. A pesar de ser un estudio realizado en población latina, cuya presentación es más agresiva, se logró obtener remisión en la mayoría de los pacientes a los 6 meses. Mal apego al seguimiento no permitió valorar resultados a los 12 meses, además el 42.8% presento mal apego al tratamiento. Dos pacientes presentaron recaída y uno continuaba refractario, por lo que recibieron una segunda dosis de rituximab. Los índices de actividad por MEX-SLEDAI disminuyeron. Además, cabe mencionar el uso de esta terapia de tercera línea permitió disminuir la dosis de esteroides. (21)

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La afectación renal en el lupus eritematoso sistémico (LES) es una manifestación grave de la enfermedad en la que se necesitan nuevas estrategias terapéuticas, especialmente en pacientes que no responden o recaen después del tratamiento convencional.

La terapia para la nefritis lúpica (NL) consiste en una fase de inducción seguida de una fase de mantenimiento. Las guías para el manejo de NL del Colegio Americano de Reumatología recomiendan micofenolato mofetil o ciclofosfamida endovenosa junto con la terapia de glucocorticoides como terapia de inducción. En cambio, para la terapia de mantenimiento se recomienda el uso de micofenolato mofetil o azatioprina.

La resistencia al tratamiento de inducción convencional y las recaídas durante el tratamiento han llevado a considerar nuevas estrategias terapéuticas que incluyen el uso de biológicos como tercera línea de tratamiento. En este contexto Rituximab se ha planteado como posible tratamiento, por tener una alta eficacia clínica en la nefritis lúpica refractaria, tanto en la NL proliferativa como en la membranosa.

En la actualidad no existen datos contundentes en pediatría que lo sustenten como terapia convencional o de tercera línea. La presente investigación se hace con el propósito de conocer la experiencia del uso de Rituximab en la nefritis lúpica en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cual es la experiencia del uso de Rituximab en la nefritis Lúpica en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

VI. JUSTIFICACIÓN

El Rituximab ha demostrado una alta eficacia clínica en el contexto de la nefritis lúpica, que es una complicación grave e indicadora de peor pronóstico entre pacientes con LES.

La falta de respuesta puede ser por la variabilidad clínica del Lupus Eritematoso Sistémico, así como a la eficacia de los medicamentos de la terapia convencional. Existen casos que presentan resistencia al tratamiento inicial convencional suelen tener mejor respuesta cuando se añade Rituximab, resultando beneficioso al permitir prescindir de los glucocorticoides, además tener mayor efectividad en los índices de remisión completa.

En la actualidad no existen datos contundentes en pediatría que sustente el uso de Rituximab como parte de la terapia convencional de la NL o como recomendación del uso de este como terapia de tercera línea. La presente investigación se hace con el interés de conocer la experiencia del uso de rituximab en la nefritis lúpica en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

La realización de esta indagación reviste de gran importancia en tanto permitirá conocer la realidad imperante en el campo de estudio. Contribuye, además, a la obtención de información objetiva y reciente. Las conclusiones permitirán arribar a las recomendaciones más precisas en cada caso, así como servirá de soporte a futuras indagaciones relacionadas con el tema.

VII. OBJETIVOS

A. GENERAL

Conocer la experiencia del uso de rituximab en la nefritis lúpica en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

B. ESPECÍFICOS

1. Determinar las características clínicas, serológicas y epidemiológicas.
2. Conocer la terapia inducción y mantenimiento previa a Rituximab.
3. Describir la respuesta renal por CARRA, ACR y EULAR.
4. Identificar el tiempo de remisión por EULAR.
5. Conocer porcentaje de recaída.
6. Describir la clase histopatológica antes de iniciar Rituximab.
7. Conocer el índice de actividad antes y después de la terapia con Rituximab (SLEDAI).
8. Conocer las reacciones adversas.
9. Describir la utilidad de rituximab en nefritis lúpica refractaria en pediatría.

VIII. MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO:

Descriptivo, retrospectivo, observacional.

POBLACIÓN:

Pacientes con nefritis lúpica que recibieron manejo con rituximab por el servicio de reumatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo de enero 2013-enero 2021.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Edad menor de 18 años.
- Cumplir criterios de ACR 1997 para Lupus Eritematoso Sistémico.
- Biopsia renal con nefritis lúpica (estadificación).
- Refractario a terapia de inducción (CYC+GC) y de mantenimiento (MFM, AZA).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Paciente con nefritis lúpica que no recibieron rituximab.
- Pacientes con expedientes incompletos.
- No contar con biopsia renal o biopsia renal sin estadificar.
- Contar con biopsia renal con 50% del glomérulo esclerosado o fibrosis intersticial.

PROCEDIMIENTO REALIZADO:

- Revisión de expedientes de pacientes con nefritis lúpica que contaban con biopsia renal.
- Identificar en el grupo previo, los pacientes que fueron refractarios a la terapia convencional.
- Recolección de datos de los expedientes - Análisis metodológico y conclusiones.

IX. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	CATEGORIZACIÓN	TIPO VARIABLE
Sexo	Expresión fenotípica de caracteres sexuales.	-Hombre o mujer	Cualitativa dicotómica
Peso	Se refiere a la masa en kilogramos de una persona	-15 a 75 kilogramos	Cuantitativa discreta
Edad	Tiempo que ha vivido desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico e inicio de tratamiento en años.	-1 a 18 años	Cuantitativa discreta
Apego al tratamiento	Conducta del paciente que coincide con la prescripción médica.	-SI -NO	Cualitativa dicotómica
Apego al seguimiento	Conducta del paciente que coincide con la atención médica programada.	-SI -NO	Cualitativa dicotómica
Manifestaciones clínicas extrarenales	Presencia de síntomas y signos extrarenales	-Serositis -ulceras orales -Afección hematológica -Afección cutánea -Afección neurológica -Síntomas constitucionales -Artritis	Cualitativa dicotómica
Nefritis al debut	Presencia de inflamación renal al momento del diagnóstico del LES	-SI -NO	Cualitativa dicotómica
Hipertensión arterial	Presencia de cifras tensionales por encima de la percentila para la edad	-SI -NO	Cualitativa dicotómica

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	CATEGORIZACIÓN	TIPO VARIABLE
Proteinuria	Presencia en la orina de proteínas en una cantidad superior a la normal.	-Negativa: <4mgm2schr Significativo:>4mgm2schr -Nefrótico: >40mgm2schr	Cuantitativa continua
Sedimento urinario	Presencia en orina de >1 cilindro, >5 eritrocitos y/o leucocitos por campo	-SI -NO	Cualitativa dicotómica
Tasa de filtrado Glomerular (TFG)	Tasa de flujo del fluido filtrado a través del riñón. Mide la función renal.	-TFG >90 -TFG 60-90 -TFG 30-59 -TFG 15-29 -TFG <15	Cuantitativa continua
Creatinina Sérica	Permite medir el funcionamiento de los riñones al momento de filtrar los desechos de la sangre.	Normal, disminuido o elevado según el valor de referencia para la edad	Cuantitativa continua
Síndrome nefrótico	Presencia de hipoalbuminemia, proteinuria >3.5gr/24 horas, edema periférico y hiperlipidemia.	-Si -No	Cualitativa dicotómica
Síndrome nefrítico	Presencia de hipertensión arterial, hematuria microscópica o macroscópica, deterioro de la función renal, edema periférico, proteinuria significativa o nefrótica.	-Si -No	Cualitativa dicotómica
Glomerulonefritis rápidamente progresiva	Presencia de evento clínico caracterizado por deterioro de la función renal en días o semanas.	-Si -No	Cualitativa dicotómica

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	CATEGORIZACIÓN	TIPO VARIABLE
Terapia de sustitución renal	Técnica de reemplazo de la función del riñón en pacientes con insuficiencia renal	Diálisis peritoneal o hemodiálisis	Cualitativa dicotómica
Clase de nefritis lúpica	Según la clasificación de la sociedad internacional de nefrología/sociedad de patología renal del 2003	-Clase I: NL mesangial mínima -Clase II: NL mesangio proliferativa -Clase III: NL focal -Clase IV: NL difusa -Clase V: NL membranosa -Clase VI: NL esclerosante avanzada	Cualitativa dicotómica
Índice actividad	Según el instituto nacional de salud	0 a 24	Cuantitativa continua
Índice de cronicidad	Según el instituto nacional de salud	0 a 12	Cuantitativa continua
Respuesta renal	Según las definidas por ACR, EULAR y CARRA	ACR: Parcial o completa EULAR: Parcial o completa CARRA: mínima, parcial o completa	Cualitativa dicotómica
Tiempo remisión	Según la definiciones de EULAR	-6 a 12 meses	Cuantitativa continua
Terapia inducción	Según la guía recomendada por CARRA	-CYC, AZA y MPS O -CYC, MMF y MPS	Cualitativa dicotómica
Terapia de mantenimiento	Según la guía recomendada por CARRA	-MMF más prednisona -AZA más prednisona -Hidroxicloroquina	Cualitativa dicotómica
Terapia antiproteínurica	Recibir tratamiento con IECA o ARA, para renoprotección.	-Enalapril -Losartán -Enalapril y losartán	Cualitativa dicotómica
Anticuerpo antinucleares	Inmunoglobulinas reconocen componentes celulares autólogos (nucleares y citoplasmico)	Menor o mayor a los valores de referencias	Cuantitativa continua

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	CATEGORIZACIÓN	TIPO VARIABLE
Complemento C3 y C4	La deficiencia se relaciona con LES	-Normal o disminuido a los valores de referencia	Cualitativa dicotómica
Anticuerpo Anti-dsDNA	Autoanticuerpos dirigidos contra el ADN bicatenario	Normal o mayor a los valores de referencia	Cualitativa dicotómica
Anticuerpo antinucleosoma	Titulos de la unidad básica de la cromatina que se relaciona a NL	Menor o mayor a los valores de referencia	Cualitativa dicotómica
Anticuerpo antiSmith	Titulos elevados son especificos para LES, se relacionan con NL membranosa	Menor o mayor a los valores de referencia	Cuantitativa continua
Reacciones Adversas	Respuesta nociva y no intencionada luego de administrado el medicamento	-Infecciones -Alergias -Anafilaxias -Gastrointestinales	Cualitativa dicotómica
Biopsia renal Control	Procedimiento que extrae por segunda ocasión tejido renal para examinar en un microscopio, ante recaída y refractariedad	-SI -NO	Cualitativa dicotómica
Recaída	Reaparición o empeoramiento de alteraciones urinarias y/o aumento de la creatinina plasmática producida durante el tratamiento inmunosupresor	-SI -NO	Cualitativa dicotómica
SLEDAI	Indice de actividad de la enfermedad por lupus eritematoso sistémico al momento de diagnóstico y posterior al tratamiento con Rituximab.	-Sin actividad: 0 -Actividad leve: 1 a 5 -Actividad moderada: 6 a 10 -Actividad alta: 11 a 19 -Actividad muy alta: >20	Cuantitativa continua

X. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de las variables asociadas a la experiencia del uso de rituximab en la nefritis lúpica, mediante el software IBM SPSS 22.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA), especializado para la analizar la estadística y tabulación de información.

XI. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Con base al reglamento de la Ley General de Salud, artículo 17, el presente estudio pertenece a la categoría de investigación sin riesgos para los seres humanos, debido a que utiliza técnicas y métodos retrospectivos, sin necesidad de realizar ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los pacientes que participaron. Durante la revisión de los expedientes clínicos se mantuvo el anonimato de la población de estudio.

XII. RESULTADOS

Al identificar 100 pacientes con nefritis lúpica en la base de datos de los últimos 9 años, se obtuvo un total de 25 pacientes en tratamiento con rituximab. De estos se eliminaron 5 (al no contar con biopsia renal), para un resultado final de 20 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión establecidos. En este estudio realizado sobre la experiencia del uso de rituximab en la nefritis lúpica en el Hospital Infantil de México Federico Gómez se obtuvieron los siguientes resultados que serán expresados en tablas.

Las características epidemiológicas reporta que el 90% de la población era del sexo femenino. La edad promedio al momento del diagnóstico e inicio de la terapia biológica era de 13 años. Ante los datos de refractariedad a la terapia convencional, en algunos casos se inició el tratamiento con rituximab al quinto y séptimo mes de recibir CYC. Cabe mencionar que la dosis de ciclofosfamida en la población de estudio fue variable de 4 meses hasta 2 años, con base a los criterios de actividad y seguimiento con proteinuria (Tabla 8). El peso promedio era de 44.3 kilogramos y la talla de 145 centímetros. El 50 % de la población tenía apego al seguimiento, mientras el 65 % presentó apego al tratamiento (Tabla 4 y 5).

Analizando las características clínicas extrarenales (Tabla 4), se reporta que el total de la población presentó síntomas constitucionales, además se evidencia que la mayoría de los pacientes presentaron afecciones hematológicas (85%), cutáneas (75%) y artritis (65%); Mientras una minoría manifestó serositis, úlceras orales y afecciones del sistema nervioso Central (45%).

TABLA 4: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS		
	Número de Paciente	Porcentaje %
	20	
SEXO		
Mujeres	18	90%
Hombres	2	10 %
APEGO		
Al Seguimiento	10	50%
Al Tratamiento	13	65%
MANIFESTACIONES EXTRARENALES		
Serositis	7	35%
Afección hematológica	17	85%
Afección cutánea	15	75%
Ulceras orales	2	10%
Afección neurológica	9	45%
Artritis	13	65%
Síntomas Constitucionales	20	100%
MANIFESTACIONES RENALES		
Nefritis al debut	17	85%
Hipertensión arterial	15	75%
Síndrome nefrótico	17	85%
Síndrome nefrítico	6	30%
Cilindriuria	20	100%
Hematuria	19	95%
Enfermedad renal crónica	2	10%
GMN rápidamente progresiva	2	10%
PROTEINURIA		
Proteinuria significativa	7	35%
Nefrótico	13	65%
TERAPIA SUSTITUTIVA RENAL		
No	18	90%
Diálisis	1	5%
Hemodiálisis	1	5%

En relación a la nefritis lúpica, el 85% de los pacientes debutaron con la afección renal al momento del diagnóstico de LES. En cuanto a las manifestaciones renales que presentaron el 85% curso con síndrome nefrótico y hipertensión arterial (75%), seguido en menor porcentaje de síndrome nefrótico y glomerulonefritis rápidamente progresiva. Solo el 10% evoluciono a enfermedad renal crónica, recibiendo terapia sustitutiva renal (diálisis y hemodiálisis). Se reporta sedimentos urinarios como cilindriuria en todos los casos y hematuria en el 95%. La proteinuria se presentó en todos los pacientes, de los cuales 65% era rango nefrótico y el 35% restante era significativa (Tabla 4). Ninguno de los casos presentaron microangiopatía trombótica.

El índice de actividad de la enfermedad (SLEDAI) era muy alto al momento del diagnóstico del LES (>20 puntos), posterior a la terapia con rituximab disminuye hasta lograr actividad moderada y leve, e incluso sin actividad.

TABLA 5: CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLOGICA			
	MEDIANA	P25	P75
Edad al diagnóstico(años)	13	11	14
Edad al inicio de RTX (años)	13	12	14
Peso (kg)	44.3	38	55
Talla (cm)	145	138	156

La comparación de los niveles basales de la función renal con el posterior uso de rituximab, arroja una creatinina y albumina sérica basal, seguido de niveles al mes, 6 meses y 12 meses respectivamente, en donde no se evidencia cambios significativos. Mientras se observa mejoría de la función renal con la TFG, que reporta un nivel basal de 66-126.5, con rangos posterior a los 12 meses de la terapia biológica de 99-164.9 (Tabla 6).

TABLA 6: COMPARACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL AL INICIO Y FINAL DEL USO DE RITUXIMAB								
	BASAL		AL MES		6 MESES		12 MESES	
	Mediana	P25-P75	Mediana	P25-P75	Mediana	P25-P75	Mediana	P25-P75
Creatinina sérica	0.7	0.49-0.93	0.6	0.5-0.9	0.6	0.6-0.9	0.8	0.5-0.9
Albumina sérica	3	2.59-3.4	3.3	2.9-3.8	3.8	3.4-4	3.3	2.4-3.8
TFG	91.1	66-126.5	123	69.3-157	125.6	107.4-156.4	129.1	99-164.9

Las características serológicas obtenida en el estudio reportaron ANA patrón homogéneo en toda población, con una mediana de títulos 1:1280. El 90% contaba con Anti-dsDNA positivo, seguido de un menor porcentaje de casos con Anti-nucleosomas y Anti-Smith positivo. En 7 casos se contaba con anticuerpo antifosfolípidos positivos, de los cuales solo dos tenían doble marcado (B2GPI y ACL), traduciendo menor riesgo de desarrollar tromboembolia (Tabla 7).

En cuanto a los niveles de C3 y C4 al diagnóstico se encontraban disminuidos (80% y 85% respectivamente), posterior al tratamiento continuaba la hipocomplementemia pero solo era en la minoría de la población (30% y 25% respectivamente).


La realización de la primera biopsia renal fue al momento del diagnóstico de la nefritis lúpica, por ende, todos tenían las clasificación histopatológica al inicio del tratamiento con el biológico. En 19 casos la NL era clase IV, mientras que el caso restante era clase III. En cuanto a los índices renales reportan una actividad mínima de 4 y máxima de 13, con cronicidad de 0 a 6 respectivamente. Solo en 2 pacientes no se reportó los índices renales. La inmunofluorescencia se realizó en 6 casos. Ninguna de la biopsia contaba con microscopía electrónica. Posterior a los 12 meses de la primera ronda de rituximab, 6 casos requirieron una segunda biopsia renal por recaída y refractariedad, de los cuales se evidenció en un caso progreso de la NL clase III a IV y clase IV a V. Además incrementaron los índices renales de actividad y cronicidad de los 6 pacientes (Tabla 8).

TABLA 7: CARACTERÍSTICAS SEROLÓGICAS							
PACIENTE	ANA Patrón Homogéneo	Anti-dsDNA	Anti-Sm	Anti-NU	AL	B2GPI	ACL
1	1:5120	+	-	+	-	+	-
2	1:1280	+	+	-	-		-
3	1:2560	+	-	-	-	+	-
4	1:1280	+	-	-	-	-	-
5	1:2560	+	-	-	-	-	-
6	1:5120	+	-	-	-	-	+
7	1:2560	+	-	-	-	-	
8	1:5120	+	-	-	-	+	+
9	1:2360	+	-	+	-	-	-
10	1:1280	+	-	-	-	-	-
11	1:1280	-	-	+	-	-	-
12	1:1280	+	-	+	+	-	-
13	1:640	+	-	-	-	-	-
14	1:1280	+	-	+	-	+	+
15	1:280	+	-	-	-	-	-
16	1:640	+	-	-	-	-	-
17	1:640	+	-	-	-	-	-
18	1:1280	+	-	-	-	-	-
19	1:1280	+	-	-	-	-	-
20	1:320	-	-	-	-	-	+

Positivo (+); Negativo (-); Anti-coagulante Lúpico (AL); Anti-cardiolipina (ACL); Anti-B2 Glicoproteína (B2GPI).

La terapia de inducción previa al uso de rituximab de los pacientes era con metilprednisolona en pulsos (MPS) y bolos de ciclofosfamida en todo los casos, mientras que solo 13 pacientes recibieron azatioprina (AZA) al inicio, y los 7 restantes micofenolato de mofetilo (MMF). La dosis acumulada de ciclofosfamida promedio era de 7 gramos. En 16 casos la terapia de mantenimiento era con MMF, en cambio 4 recibieron AZA. Todos los pacientes continuaron prednisona oral posterior a la terapia con el biológico, se permitió disminuir la dosis hasta 5mg/día en el 100% de los casos. Toda la población recibió tratamiento hidroxicloroquina (HXQ), así como también con antiproteínúricos con losartán y enalapril (Tabla 9).

TABLA 8: CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DE LA BIOPSIA RENAL						
Paciente	BIOPSIA #1 (AL DIAGNOSTICO)			BIOPSIA #2 (SIN RESPUESTA O RECAÍDA)		
	Clase	IA (0-24)	IC (0-12)	Clase	IA (0-24)	IC (0-12)
1	IV	6	0	IV	9	2
2	IV	7	4			
3	IV	NR	NR	V	NR	NR
4	IV	9	3			
5	IV	13	2			
6	IV	7	1			
7	IV	8	1			
8	IV	10	3			
9	IV	6	6			
10	IV	8	2	IV	NR	NR
11	IV	6	1			
12	IV	11	1	IV	9	5
13	IV	8	3			
14	IV	8	3			
15	IV	12	2			
16	IV	13	0	IV	8	4
17	IV	8	0			
18	IV	5	2			
19	III	4	0	IV	10	4
20	IV	NR	NR			

NR: No reportado; Índice de actividad (IA); Índice de cronicidad (IC);
 No realizado.

Todos los pacientes contaban con abordaje de biológico de las serologías de Citomegalovirus, Epstein bar y Parvovirus; así como quantiferon TB Gold y las hepatitis negativas. Además de resultados de CD19/20 dentro de rango para la edad y el esquema de vacunación completo.

Se utilizaron dosis de 375mg/m2/semana por 4 semanas (dosis máxima de 500mg), todos recibieron la pre medicación con paracetamol, clorfeniramina y metilprednisolona. Se realizó seguimiento al mes, 6 meses y 12 meses. No se contaban con controles de CD 20 posterior a la terapia, que permitiera valorar el agotamiento. Las indicaciones de la primera ronda RTX, fue la refractariedad a la terapia convencional. En cambio la segunda ronda del biológico fue por datos de recaída y refractariedad para un total de 6 casos.

TABLA 9 : TERAPIA PREVIO AL USO DE RITUXIMAB									
PACIENTE	TERAPIA DE INDUCCIÓN (MULTI TARGET)				TERAPIA DE MANTENIMIENTO				
	MP S	CYC (DA)	AZA	MM F	PDN	Antiproteinúrico	HXQ	AZA	MMF
1	SI	14 GR	SI	NO	SI	Enalapril	SI	NO	SI
2	SI	12	SI	NO	SI	E&L	SI	NO	SI
3	SI	7.6	SI	NO	SI	Losartán	SI	NO	SI
4	SI	7.5	SI	NO	SI	E&L	SI	NO	SI
5	SI	7	SI	NO	SI	E&L	SI	NO	SI
6	SI	7	SI	NO	SI	Enalapril	SI	NO	SI
7	SI	13	SI	NO	SI	Enalapril	SI	SI	NO
8	SI	8	SI	NO	SI	Enalapril	SI	SI	NO
9	SI	11	SI	NO	SI	Losartán	SI	NO	SI
10	SI	6	SI	NO	SI	Enalapril	SI	NO	SI
11	SI	7	NO	SI	SI	E&L	SI	NO	SI
12	SI	6	NO	SI	SI	E&L	SI	NO	SI
13	SI	9	SI	NO	SI	E&L	SI	NO	SI
14	SI	6	NO	SI	SI	E&L	SI	NO	SI
15	SI	9	NO	SI	SI	E&L	SI	SI	NO
16	SI	6	NO	SI	SI	Enalapril	SI	SI	NO
17	SI	6	NO	SI	SI	E&L	SI	NO	SI
18	SI	4	SI	NO	SI	Losartán	SI	NO	SI
19	SI	6	SI	NO	SI	E&L	SI	NO	SI
20	SI	5	NO	SI	SI	Enalapril	SI	NO	SI

Enalapril (E); Losartán (L); Enalapril y Losartán (E & L); Dosis acumulada (DA)

Posterior al uso de rituximab en la población de estudio, se clasificó la respuesta renal según los criterios de CARRA (mínima, parcial y completa) y EULAR (parcial, completa, remisión). Al no contar con el índice de albumina-creatinina, no se utilizaron los criterios establecidos por ACR para la respuesta renal.

La respuesta renal por CARRA al mes de tratamiento, el 36.8% tenía mínima respuesta, solo el 15.8% con respuesta completa, un menor porcentaje con respuesta parcial. Mientras los criterios de EULAR reportan que el 21.10% tenía respuesta completa y el 26.30% parcial. El 42.10% por CARRA y el 52.60% por EULAR, no presentaron respuesta renal en este tiempo (Tabla 10).

Al sexto mes de seguimiento se evidencia por CARRA respuesta renal mínima en 41.20% y parcial en el 29.40%. En cambio por EULAR se observa una respuesta parcial de un 44.40% y completa en el 27.80% de los casos. No presentaron respuesta un menor porcentaje de los casos, en comparación al mes posterior al uso de rituximab (Tabla 10).

TABLA 10: RESPUESTA RENAL POSTERIOR A RITUXIMAB POR CARRA/EULAR			
CARRA	AL MES	6 MESES	12 MESES
Sin respuesta	42.10%	11.80%	29.40%
Mínima	36.80%	41.20%	5.90%
Parcial	5.30%	29.40%	17.60%
Completa	15.8%	17.60%	47.10%
EULAR			
Sin respuesta	52.60%	27.80%	35.30%
Parcial	26.30%	44.40%	17.60%
Completa	21.10%	27.80%	47.10%
REMISIÓN		27.80%	47.10%

A los 12 meses de tratamiento con el biológico, según los criterios de CARRA, el mayor porcentaje de los pacientes presentaba respuesta completa (47.10%), un menor porcentaje tenía respuesta parcial (17.60%) y mínima respuesta en 5.90%. Estos resultados guardan similitud con EULAR. Cabe mencionar que el 35.30% de la población no presenta respuesta renal, por lo que requirieron

biopsia renal control y una segunda ronda del biológico. En cambio por EULAR se pudo observar que el 47.10% de la población presentó remisión a los 12 meses y solo el 27.8% a los 6 meses (Tabla 10).

Tras 6 casos sin respuesta renal por los criterios de CARRA y EULAR, se les realizó una segunda biopsia renal y administró otra ronda de rituximab. Además cabe mencionar que continuaban con hipocomplementemia. En cuanto los datos de respuesta renal posterior a la segunda ronda del biológico, se observó que la paciente #1 presentó remisión. La paciente #3 ingreso a protocolo de trasplante por refractariedad y progresión de la clase IV a V. Las pacientes #10 y 12 por refractariedad, quien continuaban NL clase IV pero con incremento de los índices de cronicidad, continuando sin respuesta y ameritando inicio de tacrolimus. La paciente #16 no se pudo realizar seguimiento al cumplir mayoría de edad. La #19 por recaída a los 2 años de la primera ronda y con mal apego al tratamiento, presentó progresión de la NL clase III a IV, además de incremento de los índice de actividad y cronicidad, con respuesta renal completa a los 6 meses por CARRA y EULAR, se pierde seguimiento a los 12 meses por contar con seguridad social y ser referida a otro centro.

El SLEDAI a los 12 meses posteriores al usos del biológico (RTX), permitió lograr una disminución significativa en comparación con los reportados al momento del diagnóstico, además de reducir los esteroides a dosis mínimas. En cuanto a las reacciones adversas sólo el 5% presentó infección por Herpes zoster.

XIII. DISCUSIÓN

El presente estudio tiene concordancia con lo publicado y descrito en otras investigaciones, donde se demostró que el sexo más frecuente era el femenino, con una edad promedio de 13 años de edad al momento del diagnóstico.

El 85% de la población cursaron con nefritis al momento del diagnóstico y con características renales de síndrome nefrótico. Mientras que el resto de los pacientes presentaron síndrome nefrítico y glomerulonefritis rápidamente progresiva.

Las manifestaciones extra renales más frecuentes fueron hematológicas, cutáneas y artritis, una minoría de los pacientes presentó serositis, afecciones del sistema nervioso central y úlceras orales. Cabe mencionar que 9 pacientes para un 45% de los casos, recibieron ciclofosfamida como terapia de inducción al coincidir con afección del sistema nervioso central. Sin recaída de afección neurológica en el seguimiento. El uso de rituximab fue exclusivamente por nefritis refractaria. En una sola paciente hubo asociación de actividad renal y hematológica; quien posteriormente cumplió criterios para trasplante de células hematopóyéticas.

Todos los pacientes recibieron, previo al biológico, terapia multitarget como terapia de inducción, así como esquema de mantenimiento con MMF o AZA combinada con esteroides.

Las características serológicas demuestran que todos los pacientes contaban con ANA patrón homogéneo para una mediana de títulos de 1:1280. Mientras que el 90% presentaba Anti-dsDNA positivo, sólo un menor porcentaje presentaba AntiSm, Anti-nucleosomas y anticuerpos antifosfolípidos.

Los datos de respuesta renal con el uso de rituximab, según los criterios de EULAR y CARRA a los 12 meses, reportaron que el 47.10% de los pacientes presentaron respuesta renal completa. Se evidenció una evolución de la respuesta renal parcial a completa, el cual se logró luego del año de iniciado el tratamiento.

Es importante resaltar que el uso de rituximab permitió disminuir los índices de actividad de la enfermedad (SLEDAI) en los pacientes. Además, los casos con glomerulonefritis rápidamente progresiva, no evitó la progresión de a ESRF y diálisis. El mal apego del seguimiento no permitió valorar la respuesta renal de algunos pacientes, luego de la segunda ronda de rituximab. A pesar de lo reportado en otros estudios sobre la alta tasa de infección, nuestra investigación reportó solo un caso por virus de herpes zoster, no infecciones graves, no toxicidad y nula mortalidad.

Es una muestra representativa, de nefritis lúpica pediátrica refractaria, que arroja un mayor número de paciente positivos. Demuestra la efectividad del fármaco, y su uso seguro.

XIV. CONCLUSIÓN

La experiencia del uso de rituximab en la nefritis lúpica en la población pediátrica de nuestro centro, se utilizó en los casos de refractariedad a la terapia convencional y en casos de recaídas. Este estudio permitió observar una mayor tasa de respuesta renal completa, así como superioridad de los casos de remisión según los criterios de CARRA y EULAR, en comparación con la literatura y con el estudio previo realizado en nuestro centro. En cuanto a la tasa de recaída podemos mencionar que solo 6 casos no respondieron a la primera ronda de rituximab, por lo que ameritaron una segunda ronda. Se logró disminuir la dosis de esteroides, así como los índices de actividad de la enfermedad (SLEDAI). Rituximab demostró mejorar los parámetros bioquímicos y serológicos de los pacientes con nefritis lúpica. Nula mortalidad, baja tasa de infección grave y se documentó una infección virus de herpes zoster.

Sobresale de acuerdo a lo expuesto en la presente investigación, que la población estudiada en inicio fue manejada con terapia multitarget en la inducción a la remisión y aún bajo este esquema se documentaron los casos refractarios descritos. Concordando con el carácter de mayor agresividad de la nefritis lúpica en población pediátrica y latina.

Se requieren estudios de carácter genético de población pediátrica latinoamericana, asociados con biomarcadores predictivos e histopatológicos para determinar factores pronósticos de la nefritis al momento del diagnóstico.

Nuestro estudio demuestra la eficacia de rituximab en nefritis refractaria en población pediátrica latina. Postulando que sea su uso una opción terapéutica que puede beneficiar al paciente para evitar la progresión del daño renal.

Con lo antes comentado, se consideran las siguientes aportaciones de este trabajo de investigación:

- Estudio con mayor cohorte pediátrica de pacientes con NL refractaria que ha recibido terapia con RTX en México.
- Mayor tasa de remisión de la enfermedad.
- Menor tasa de recaída.
- Menor tasa de efectos adversos.
- Efectividad en el uso de rituximab en nefritis lúpica refractaria.
- No mortalidad con su uso.
- Efectividad de población pediátrica latina, catalogada como nefritis de mayor agresividad.

XV. LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

- La limitante principal es su naturaleza por ser un estudio retrospectivo, por lo que puede tener sesgos de información, al obtener los datos de los expedientes de los pacientes.
- No se contaba con CD19 y CD20 posterior a la terapia con RXT.
- Los criterios de ACR para valorar la respuesta renal al tratamiento no se aplicaron al no contar con la relación de albumina creatinina.
- La mayoría de los pacientes no contaban con inmunofluorescencia (14 casos).
- En 2 casos no se contaba con los índices de actividad ni cronicidad.

XVI. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Noviembre 2020	Diciembre 2020	Enero 2021	Febrero 2021	Marzo 2021	Abril 2021	Mayo 2021
Elaboración de protocolo							
Captura de pacientes							
Revisión de expedientes							
Evaluación de variables							
Integración de datos							
Integración de datos							

XVIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Imran TF, Yick F, Verma S, Estiverne C. Lupus nephritis : an update. Clin Exp Nephrol. 2016;20(1):1–13.
2. Pinheiro SVB, Dias RF, Fabiano RCG, Araujo S de A, Silva ACSE. Pediatric lupus nephritis. J Bras Nefrol. 2019;41(2):252–265.
3. González-lópez M, Rivera I, Vozmediano C. Lupus Eritematoso Sistémico . Nefropatía Lupica . 2020;
4. Zhong Z, Li H, Zhong H, Zhou T. Clinical efficacy and safety of rituximab in lupus nephritis. Drug Des Devel Ther. 2019;13:845–856.
5. Aslam L, Wedgwood R. <http://lup.sagepub.com/>. 2014.
6. Basu B, Roy B, Babu BG. Efficacy and safety of rituximab in comparison with common induction therapies in pediatric active lupus nephritis. Pediatr Nephrol. 2017;32(6):1013–1021.
7. Hogan J, Godron A, Baudouin V, Kwon T, Harambat J, Deschênes G, et al. Combination therapy of rituximab and mycophenolate mofetil in childhood lupus nephritis. 2018;111–116.
8. Trachana M, Koutsonikoli A. Safety and efficacy of Rituximab in refractory pediatric systemic lupus erythematosus nephritis: a single-center experience of Northern Greece. 2013;809–813.

9. Cassidy, James T, Petty R. Systemic lupus erythematosus. Textbook of Pediatric Rheumatology. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2020;23: 295329.
10. Wallace D, Hannahs B, Quismorio F, Klinenberg J (Eds): Dubois' Lupus Erythematosus, 9th Ed., Philadelphia, 2019; 727-738.
11. Borchers, N. Leibushor, S.M. Naguwa, et al., Lupus nephritis: a critical review, Autoimmun. Rev. 12 (2) (2012) 174–194.
12. Jónsdóttir T, Zickert A, Sundelin B, Henriksson EW, van Vollenhoven RF, Gunnarsson I. Long-term follow-up in lupus nephritis patients treated with rituximab--clinical and histopathological response. Rheumatology (Oxford). 2013;52(5):847-855.
13. Davies RJ, Sangle SR, Jordan NP, et al. Rituximab in the treatment of resistant lupus nephritis: therapy failure in rapidly progressive crescentic lupus nephritis. Lupus. 2013;22(6):574-582.
14. Gunnarsson I, Jonsdottir T. Rituximab treatment in lupus nephritis--where do we stand?. Lupus. 2013;22(4):381-389.
15. Zurita L, Costa A. Rituximab en nefritis lúpica: una revisión no sistemática. Reumatol Clin. 2016;12:210-5.
16. B. Terrier, Z. Amoura, P. Ravaud, E. Hachulla, R. Jouenne, B. Combe, et al/ Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: Results from 136 patients from the French autoimmunity and rituximab registry. Arthritis Rheum., 62 (2010), pp. 2458-2466.
17. Chen W, Tang X, Liu Q, et al. Short-term outcomes of induction therapy with Tacrolimus versus cyclophosphamide for active lupus nephritis: A multicenter randomized clinical trial. AM J Kidney Dis 2011; 57: 235-244.

18. Zhang H, Liu Z, Zhou M, Liu Z, Chen J, Xing C, Lin H, Ni Z, Fu P, Liu F et al. Multitarget Therapy for Maintenance Treatment of Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2017.
19. Osorio Sagrero, Sofía Beneranda, sustentante. Eficacia a largo plazo de terapia de mantenimiento con protocolo de inmunosupresión multi target en niños con nefropatía lúpica clase IV de Hospital Infantil de México Federico Gómez / 2018.
20. Beckwith H, Lightstone L., (2014) Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus and lupus Nephritis. *Nephron Clinical Practice*, 250-254.
21. Aparicio Vera, Luis Alberto, sustentante. Respuesta a tratamiento con rituximab en pacientes pediátricos con nefritis lúpica clase iv / 2018.