



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA" U.M.A.E.

HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"

**"USO DE RITUXIMAB EN PACIENTE CON LUPUS ERITEMATOSO
SISTÉMICO JUVENIL EN EL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
DE CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA"**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO EN REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DR FRANCISCO MARTINEZ GARCIA

ASESOR DE TESIS:

DRA ALEJANDRA VELAZQUEZ CRUZ

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

N° DE REGISTRO: R- 2021- 3502-080

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2022





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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3502
HOSPITAL GENERAL DR. GABRIEL GONZÁLEZ GARZA, CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 18 CI 09 002 003
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 027 2017103

FECHA Viernes, 16 de Julio de 2021

Dra. Alejandra Velazquez Cruz

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarte, que el protocolo de investigación con título **USO DE RITUXIMAB EN PACIENTE CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO JUVENIL EN EL SERVICIO DE REUMATOLOGIA PEDIATRICA DE CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2021-3502-080

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dr. Guillermo Corraza Reyna
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

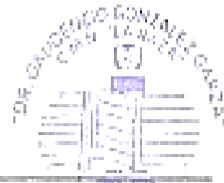
Impreso

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

INDICE

	PAGINA
RESUMEN:	4
MARCO TEORICO:	9
JUSTIFICACION:	17
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:	18
OBJETIVOS:	18
MATERIAL Y METODOS:	18
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD:	29
CONSIDERACIONES ETICAS:	32
RESULTADOS:	33
DISCUSION:	41
CONCLUSIONES:	43
BIBLIOGRAFIA:	44
ANEXOS:	49

TITULO: "USO DE RITUXIMAB EN PACIENTE CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO JUVENIL EN EL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA DE CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA"
ANTECEDENTES; Rituximab(RTX) es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra linfocitos B que se expresa en las células pre-B, justo antes de la expresión de cadenas pesadas citoplasmáticas. Aprobado inicialmente en la terapia de Linfomas, posteriormente se comprobó su eficacia en pacientes pediátricos como parte del tratamiento de lupus eritematoso sistémico refractario a tratamiento, tanto en pacientes pediátricos como en adultos.
OBJETIVO: Evaluar el uso de Rituximab (RTX) Lupus eritematoso sistémico juvenil(LESj) en el servicio de Reumatología pediátrica CMN la raza, así como determinar la eficacia de tratamiento al tercer mes de aplicación, evaluado con SLEDAI. Determinar los principales efectos adversos asociados al RTX
MATERIAL Y METODOS Diseño: descriptivo, observacional, retrospectivo, transversal, en pacientes de 0 a 16 años con Lupus juvenil en el CMN la Raza del IMSS, de ambos sexos, con expediente completo. Se excluirán aquellos mayores de 16 años. Se incluirán variables demográficas, manifestaciones clínicas, parámetros de laboratorios, cuestionario SLEDAI y tratamiento de los pacientes. Para evaluar la eficacia de RTX se incluirá la mejoría en la Puntuación de SLEDAI de manera inicial y posteriormente a los 3 meses de tratamiento, de acorde a la nueva clasificación leve (<6), moderado (6-12) y severo (>12). Para la evaluación de los efectos adversos se tomará en cuenta los más frecuentemente descritos: hipogammaglobulinemia, anafilaxia, choque anafiláctico, infección. Prueba de rangos con signos de Wilcoxon para comparar el rango medio de dos muestras relacionadas. Mc Nemar para variables dicotómicas
RESULTADOS Se incluyeron un total de 47 pacientes, 79% fueron femeninos (n=37), 21% masculinos (n=10), la edad media fue de 11 años, al momento del diagnóstico de la enfermedad fueron 47 meses, con un índice de actividad medido por SLEDAI de 19, que tradujo actividad severa, las principales afecciones fueron renal con 87%, siendo el síndrome nefrótico que se presentó con mayor frecuencia 60% (n=28), la biopsia renal se realizó en 53% de los pacientes (n=25), la clase IV fue la más prevalente 23% (n=11) seguido de la clase V 17% (n=8), con hematuria 66% (n=31), la afección cutánea aguda representó 75% (n=37) caracterizándose por fotosensibilidad, 22 pacientes (47%) presentaron afección articular poliarticular, la afección neurológica la cefalea se presentó con mayor frecuencia en 17% (n=8), seguido de episodio convulsivos 11% (n=5), a nivel cardiovascular 26% de los pacientes presentaron serositis(n=12), pulmonar 9% presentaron hemorragia alveolar(n=4), un paciente presentó tromboembolia pulmonar (2%). La afección hematológica se presentó en el %, siendo la linfopenia la más frecuente 25%, trombocitopenia 6%, síndrome de Fisher-Evans 6%, SAAF 11%. Afección gastrointestinal se presentó en 5 pacientes representando el 11%, la principal afección fue la hepatitis autoinmune con un 9% y se presentó un paciente con pancreatitis. Los pulsos de metilprednisolona fue el tratamiento inicial más frecuente con 83%, azatioprina 5%, micofenolato 30%, ciclosporina, ciclofosfamida 68%, cloroquina 21%, otro tratamiento incluyeron plasmáferesis 4%. La actividad de la enfermedad se utilizó la escala SLEDAI de los cuales con actividad leve fueron 4 pacientes, moderada con 8, grave 34 pacientes, siendo la presencia de actividad grave de la enfermedad la indicación principal del uso de Rituximab, dentro de las afecciones graves por órganos y sistemas, la afección renal fue la más frecuente 87%, hematológico 78%, neurológico 36%, pulmonar 28%. Los principales efectos adversos fueron los agudos que se presentaron en 16 pacientes, y en 19 se presentó su principal efecto crónico la hipogammaglobulinemia. Las correlaciones se evaluaron al tercer mes de aplicado Rituximab3 y las variables con mejoría fueron SLEDAI inicial de 19 y mejoría a los 3 meses con SLEDAI de 5 con una p=0.000, estadísticamente significativa. La proteinuria inicial con media de 40 y medido a los 3 meses de 21, con una p= 0.037 con significancia estadística, depuración de creatinina 94 de manera inicial y 110 a los 3 meses con un p=0.07, los anticuerpos medibles anti DNA 143 inicial y de 36 a los 3 meses con una p= 0.000 con significancia estadística, c3 de 58 de manera inicial, a los 3 meses de 101 con una p= 0.000, c4 8 inicial y a los 3 meses de 36, con una p= 0.000 ambos con significancia estadísticas, en cuanto a la medición de IGG como efecto adverso crónico la medición inicial fue de 1264 a los 3 meses 773 con una significancia de 0.000.
DISCUSION: En nuestro estudio se estudiaron variables demográficas, clínicas y de laboratorio en pacientes pediátricos con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico en la edad pediátrica representa alrededor del 15-20% según Leandro ¹⁵ , siendo de presentación grave, y de acorde a nuestro estudio fue predominantemente en el sexo femenino con un 79%, vs un 80% reportado por Deborah y cols ⁴³ . Se presenta de manera predominante en la adolescencia, en nuestro grupo de estudio la edad media de presentación fue a los 11 años. Las principales manifestaciones clínicas fueron, la enfermedad renal ocurre en un 50% a 70% de los pacientes, como lo muestra en el estudio de Hiraki y cols ⁴⁴ , en el caso de nuestro estudio la afección renal representó un 87% de afección, seguido de la afección hematológica en la cual la principal fue la linfopenia, similar al estudio del grupo GLADEL ⁴⁵ . Respecto a la biopsia renal en nuestro estudio la clase IV fue la más prevalente con un 45%, seguido de la clase V representando el 32%, difiriendo en cuanto a los reportados en por Hiraki y cols en la cual reportan las clases III y IV con un 80%, la afección neurológica en nuestro estudio se presentó en un 36% y de acorde a los reportados con Sibbit y cols ⁴⁶ que mencionan hasta un 65% de los pacientes desarrollan lupus neuropsiquiátrico, nuestro estudio reportó la cefalea como causa más común, presentando convulsiones 5 pacientes que representó el 11%, siendo un dato de gravedad del paciente. Las manifestaciones cardiopulmonares una de las principales es la serositis, siendo una de las manifestaciones más grave y que pueden tener complicaciones potencialmente mortales como lo muestra el reporte de Beresford y cols ⁴⁷ , en nuestro estudio se presentó 4 pacientes que representó el 8% con hemorragia pulmonar y un paciente con tromboembolia pulmonar. Un sello distintivo de lupus eritematoso sistémico en la producción de múltiples anticuerpos, el anticuerpo más común es el anticuerpo antinuclear, así como el Anti DNA, las fracciones del complemento C3 y C4, estas pruebas se utilizan para controlar el estado de la enfermedad y forman parte de la escala SLEDAI, en busca de reactivación y remisión y en nuestro estudio hubo significancia estadística al 3er mes. ⁴⁹ La administración de Rituximab es una modalidad de terapia que se ha estudiado sobre todo en casos refractarios, o con actividad grave, la mayoría de estudios en donde se ha evaluado la eficacia y seguridad como en la revisión sistemática llevada a cabo por Madmoud y cols ⁵¹ , en dicha evaluación se incluyeron 3 estudios multicéntricos y 3 prospectivos siendo en total de 272 pacientes, en la cual solo dos grupos superaron nuestro estudio con 63 y 50 pacientes, nuestro estudio incluyó 47 pacientes, las principales indicaciones similares a nuestro estudio fue la afección renal 87%, seguidas de otras afecciones graves como afección neuropsiquiátrica, hemorragia alveolar, afección hematológica y gastrointestinal. Los eventos adversos fueron observados en un 51% de pacientes contrastando con lo observado en reporte de Madmoud y cols ⁵¹ , la incidencia de afección grave se presentó en un 10%, y la hipogammaglobulinemia se presentó en 19% ^{52,53}
CONCLUSIONES: La principal indicación de Rituximab, fueron las afecciones graves, medido por SLEDAI, siendo la afección renal, hematológica, neurológica y hemorragia alveolar. Siendo SLEDAI la manera de medir la eficacia de Rituximab con una p=0.000 con significancia estadística, y mejoría en las variables como proteinuria p=0.037, depuración de creatinina p=0.07, anti DNA p=0.000, c3 p=0.000, c4 p=0.00. Rituximab es un tratamiento con buena eficacia y perfil de seguridad como tratamiento en las afecciones grave del Lupus Eritematoso sistémico
PALABRAS CLAVES: RITUXIMAB, lupus eritematoso sistémico, SLEDAI



DRA. TERESA RAMOS CERVANTES
DIRECTORA DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

DRA. ADRIANA IVONNE CÉSPEDES CRUZ
JEFE DE SERVICIO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

DRA. ALEJANDRA VELÁZQUEZ CRUZ.
ASESOR DE TESIS
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA CON ALTA
ESPECIALIDAD EN VASCULITIS
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

DR FRANCISCO MARTÍNEZ GARCÍA
RESIDENTE DE SEGUNDO AÑO DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES

INVESTIGADOR RESPONSABLE:

DRA. ALEJANDRA VELÁZQUEZ CRUZ.

MATRICULA 97363466

ADSCRIPCIÓN: UMAE HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
"CMN LA RAZA"

CARGO INSTITUCIONAL: MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
PEDIÁTRICA

TELÉFONO: 5724-5900 EXT 23510

DOMICILIO: AVENIDA VALLEJO Y AVENIDA JACARANDAS S/N,

COLONIA: LA RAZA; DELEGACION AZCAPOTZALCO, CIUDAD DE MEXICO

TELÉFONO: 554 031 1295

CORREO ELECTRÓNICO: ALECITA3025@HOTMAIL.COM

DR. FRANCISCO MARTINEZ GARCIA

MATRICULA: 97363561

ADSCRIPCIÓN: UMAE HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
"CMN LA RAZA "

CARGO INSTITUCIONAL: MÉDICO RESIDENTE DEL SEGUNDO AÑO DE
REUMATOLOGIA PEDIÁTRICA

TELÉFONO: 5724-5900 EXT 23510

DOMICILIO: AVENIDA VALLEJO Y AVENIDA JACARANDAS S/N,

COLONIA: LA RAZA; DELEGACION AZCAPOTZALCO, CIUDAD DE MEXICO.

CORREO: PEDIAATRAFRANCISCO10@GMAIL.COM

ABREVIATURAS:

RTX: rituximab

SAAF: Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos Primario

AFL: Antifosfolípidos

LESj: Lupus Eritematoso sistémico de inicio juvenil

AIJ: Artritis Reumatoide Juvenil

UMAE: Unidad Médica de Alta Especialidad.

CMNR: Centro Médico Nacional La Raza.

“USO DE RITUXIMAB EN PACIENTE CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO JUVENIL EN EL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA DE CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA”

Introducción.

ANTECEDENTES GENERALES.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad clínica y serológicamente heterogénea, caracterizada por remisiones y exacerbaciones, con potencial involucro de órganos y tejidos. Afecta principalmente al sexo femenino, es más frecuente en africanos, hispanos y asiáticos, la mortalidad es alta del 10% a los 10 años del diagnóstico. La presencia de autoanticuerpos contra antígenos celulares, como anticuerpo antinuclear, anticuerpo anti ADN doble cadena (anti ADN dc), se correlaciona estrechamente con la actividad de la enfermedad y tienen valor diagnóstico y pronóstico.^{1,15}

Se conoce como lupus eritematoso sistémico juvenil (LESj), cuando se inicia antes de los 18 años, es raro en niños, con una edad media de presentación 11-12 años, mucho más frecuente en mujeres en una relación de 5:1 como lo muestra el meta-análisis de Peterknecht,⁶⁰ y generalmente con un curso mucho más agresivo que en adultos con alta morbilidad y mortalidad. El LESj se asocia con una enfermedad más grave y activa en comparación con el LES del adulto, hay una mayor afectación al sistema nervioso central (SNC) y renal.²

EPIDEMIOLOGIA LUPUS JUVENIL

La incidencia de lupus eritematoso sistémico juvenil (LESj) es de 0.3-0.9/100 000 niños por año, con una prevalencia de 3.3.-8.8/ 100 000 niños. El LESj se asocia con una enfermedad más grave y activa en comparación con la del adulto, hay una mayor afectación al sistema nervioso central (SNC) y renal. Informes recientes sugieren el uso de Rituximab (RTX) para pacientes pediátricos con estas afecciones, o que son refractarios a los enfoques de tratamiento estándar.¹

FISIOPATOLOGIA

El LES (lupus eritematoso sistémico) se caracteriza por alteraciones en la tolerancia inmunológica que incluyen defectos en el aclaramiento de materiales apoptóticos que contienen autoantígenos nucleares, nucleosomas y complejos inmunes por los macrófagos y el sistema del complemento;¹⁵ un aumento en la maduración de las células dendríticas mieloides que conducen el desarrollo de las células T fenotipo Th17 proinflamatorio;¹⁶ así como supresión de las funciones de las células T reguladoras (Tregs) y B reguladoras (Bregs). Los resultados finales son la hiperactividad de las células T auxiliares y la activación de las células B,¹⁷ lo que lleva a la sobreproducción de autoanticuerpos que median la lesión del tejido por la formación de complejos inmunes y la posterior activación de la cascada del complemento, o citotoxicidad mediada anticuerpo directo.

En Lupus juvenil la respuesta inflamatoria es determinado por los anticuerpos y las citosinas pro-inflamatorias como IL-6, TNF alfa, IL-1B e

interferones tipo 1. Hay poca efectividad en el aclaramiento de fragmentos de apoptosis nuclear, estos gatillan dentro de las células B autoreactivas la producción de autoantígenos nucleares endógenos. Con la consiguiente formación de complejo antígeno-anticuerpo que guía la activación del sistema de complemento aumentando de este modo la inflamación y daño tisular.

MANIFESTACIONES CLINICAS

El Lupus eritematoso de inicio juvenil (LESj) es una enfermedad inflamatoria multisistémica que se caracteriza por una presentación y un curso clínico extremadamente variables. Por lo tanto, el diagnóstico puede resultar un desafío. Cubre un espectro que va desde manifestaciones relativamente leves hasta presentaciones graves que ponen en peligro la vida. Muchas características como úlceras orales, fiebre, artralgia, dolores de cabeza y pérdida de peso son inespecíficas y ocurren con frecuencia en los niños por otras razones. La afectación de órganos importantes es común, como es el caso del riñón en donde suele presentarse nefritis lúpica (NL) que afecta hasta el 80% de los pacientes con LESj y hasta el 19% puede desarrollar insuficiencia renal en etapa terminal.¹⁴ Además, la afectación neuropsiquiátrica es más frecuente en el LESj en comparación con la enfermedad de inicio en el adulto y puede causar una morbilidad significativa. Las características de la enfermedad neuropsiquiátrica son muy variables y pueden incluir dolores de cabeza, psicosis, disfunción cognitiva y enfermedad cerebrovascular^[21]. Es de destacar que la incidencia de artritis, nefritis y afectación neurológica en el LESj parece correlacionarse negativamente con la edad al inicio de la enfermedad. La afectación hematológica, en particular la anemia hemolítica, la linfopenia y la trombocitopenia, también es bastante común. La enfermedad mucocutánea se observa con frecuencia e incluye erupción malar, fotosensibilidad, ulceración oral y lesiones vasculitis.

SLEDAI

La actividad de la enfermedad se mide con la escala de SLEDAI, que ha sido validado para su uso en adultos y niños con LESj. El SLEDAI mide las manifestaciones potencialmente reversibles de lo subyacente en el proceso de enfermedad inflamatoria. Consta de 24 ítem divididos en sistema nervioso (puntuación por cada ítem 8), vascular (puntuación por cada ítem 8), renal (renal puntuación por cada ítem 4), musculo esquelético (puntuación por cada ítem 4), seroso (puntuación por cada ítem 2), dérmico (puntuación por cada ítem 2), inmunológicos (puntuación por cada ítem 2), constitucionales (puntuación por cada ítem 1), hematológicos (puntuación por cada ítem 1). Si durante el periodo de 10 días anteriores a la evaluación, un paciente cumple con un ítem, se le asigna la puntuación correspondiente. La suma de todos los puntajes comprende el puntaje final de SLEDAI (rango 0-105), con un puntaje de 0 sin enfermedad.⁵⁶

TRATAMIENTO

Se reconoce que es la enfermedad autoinmune sistémica arquetípica, que surge de una interacción compleja entre los sistemas inmunes innato y adaptativo. Su complejidad se refleja en el hecho de que solo ha habido un nuevo medicamento con licencia para su uso en LES en los últimos 50 años.

Sin embargo, están surgiendo agentes biológicos que se dirigen específicamente a aspectos del sistema inmune. La inmunosupresión sigue siendo la piedra angular del tratamiento médico, y los glucocorticoides siguen desempeñando un papel destacado.

Los inmunosupresores, que incluyen azatioprina y metotrexato, se usan en manifestaciones leves a moderadas. El micofenolato de mofetilo se usa ampliamente para la nefritis lúpica. La ciclofosfamida sigue siendo el tratamiento de primera línea para pacientes con enfermedad grave.

La hidroxicloroquina está indicada para manifestaciones de enfermedades de todas las severidades y puede usarse como monoterapia en casos leves

Las terapias biológicas para LES, se están utilizando cada vez más como parte del manejo de los pacientes con nefritis lúpica grave o con compromiso neurológico y / o hematológico o falla a tratamiento. Dentro de estos medicamentos encontramos los que influyen en la supervivencia de las células B, incluidos el Belimumab y el Rituximab, actualmente este último forma parte del arsenal para el tratamiento del lupus pediátrico ⁵⁴

RITUXIMAB

GENERALIDADES.

Las células B son la fuente de todas las inmunoglobulinas y juegan un papel crítico en la autoinmunidad, participan en la respuesta a los antígenos directamente como células presentadora de antígeno (CPA) o indirectamente al influir sobre otras; por lo tanto, contribuyen a la patogénesis de las enfermedades autoinmunes. En la actualidad existen medicamentos utilizados con esta finalidad, uno de ellos es el Rituximab.

El Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano obtenido por ingeniería genética, representa una inmunoglobulina glucosilada con las regiones constantes de la inmunoglobulina G1 (IgG1) humana y las secuencias de la región variable de las cadenas ligeras y cadenas pesadas murinicas.

Se obtuvo una expresión de nivel alto del gen que codifica IDEC C2B8 por trasfección de las construcciones genéticas relevantes en células ovario de hámster chino. Los experimentos in vitro han revelado que IDEC-C2B8 se une al complemento mediante C1q, mediando la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) a las líneas celulares de linfoma de células B, y que el anticuerpo lisa las células B, a través de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (CCDA). Se demostró que el anticuerpo quimérico lisa las células B CD20, usando células efectoras CDC y CCDA humanas es 1000 veces más eficaz que el anticuerpo murino⁴

FARMACOLOGIA

Fue el primer anticuerpo monoclonal aprobado para su uso contra el linfoma no Hodgkin de células B (LNH) y su uso se ha expandido a prácticamente cualquier LNH positivo para CD20, y más recientemente a otras áreas como los trastornos autoinmunes. ^{2,3}.

Este anticuerpo monoclonal también actúa sobre la proliferación y diferenciación de las células linfoides malignas, regulando el ciclo celular e induciendo la apoptosis a través de los canales de calcio, la activación de

proteínas tirosina cinasas, principalmente la *lyk* y *fyn*, y la activación de la caspasa ^{3, 7}. Otra de las vías que utiliza este medicamento para inducir la apoptosis es la desregulación de la proteína anti-apoptótica *bcl2* presente en más del 70 % de los pacientes con LNH folicular, mediante la inhibición de la producción de interleucina 10 y así potencia el efecto combinado con la quimioterapia ⁹. La expresión del inhibidor del complemento, el antígeno de superficie CD59 y en menor grado el CD55, pudieran estar asociados con una baja susceptibilidad de las células B malignas al Rituximab, lo que da como resultado una disminución de la respuesta clínica. ¹⁰

FARMACOCINETICA

La farmacocinética de Rituximab es similar a la observada con IgG humana. Si se administra semanalmente o mensualmente, el Rituximab está presente a niveles terapéuticos en la circulación de pacientes durante meses. Como la IgG, el Rituximab se distribuye en los compartimientos intravascular y extravascular, por lo que debe estar presente dentro de los ganglios linfáticos involucrados con su arquitectura compleja en un entorno que incluye no solo células B malignas, sino también células estromales benignas, linfocitos, matriz extracelular, vasos sanguíneos y proteínas en el líquido extravascular y una mezcla compleja de citocinas y quimiocinas.

ELIMINACIÓN Y DISTRIBUCIÓN:

Los niveles del suero y vida media del Rituximab son proporcionales a la dosis, según se muestra en estudios fase I en pacientes (n = 15) con linfoma de células B reincidentes que recibieron dosis únicas de Rituximab a razón de 10, 50, 100 ó 500 mg/m². En una cohorte de 14 pacientes entre los 166 pacientes con LNH reincidente o quimiorresistente de bajo grado o folicular, incluidos en el estudio en fase III a quienes se les administró Rituximab (375 mg/m² en infusión intravenosa semanal, en 4 dosis) la vida media en suero fue 76.3 horas (rango 31.5 a 152.6 horas) después de la primera infusión y 205.8 horas (rango 83.9 a 407.0 horas) después de la cuarta infusión. La C_{máx}(concentración máxima) media después de la primera y cuarta infusión era 205.6 ± 59.9 mcg/ml y 464.7 ± 119.0 mcg/ml, respectivamente. La depuración plasmática media después de la primera y cuarta infusión era 0.0382 ± 0.0182 l/h y 0.0092 ± 0.0033 l/h, respectivamente. Sin embargo, la variabilidad en los niveles en suero fue amplia. Las concentraciones séricas de Rituximab fueron más elevadas en forma estadísticamente significativa en los pacientes que respondieron, en comparación con los pacientes que no respondieron, justo antes y después de la cuarta infusión y en el post-tratamiento. Las concentraciones séricas se correlacionaron inversamente con la carga tumoral y la cuenta basal de células B CD20 + circulantes.

Rituximab fue detectable en plasma durante 3-6 meses después de la administración de la última infusión. La distribución y eliminación no han sido extensamente estudiadas en los pacientes con DLCL(linfoma difuso de células grandes), pero los datos disponibles indican que los niveles séricos de Rituximab en los pacientes con DLCL son comparables a aquellos niveles en

los pacientes con NHL (linfoma no Hodgking) folicular o de bajo grado posterior al tratamiento con dosis similares. ¹¹

EFICACIA

En cuanto a la eficacia de este medicamento en LES se han realizado diversos estudios.

Uno de ellos es la cohorte retrospectiva de Obioma y cols. De 51 pacientes diagnosticados con LES y nefritis lúpica, pacientes pediátricos con una edad media de 10.7 años, 15 de los cuales se administró RTX semanalmente durante dos a cuatro dosis iniciales. La dosis inicial fue de 188 mg m²sc, infundida durante 4 hrs. Las dosis posteriores fueron del 375 mgm²sc por dosis, infundido durante 6 a 8 hrs, que demostró un efecto benéfico en más del 90% de los niños, principalmente en el control de la proteinuria, junto con una disminución de los autoanticuerpos en aquellos pacientes con nefritis lúpica activa. ⁵⁶

Un análisis retrospectivo de 63 pacientes del Reino Unido en LESj durante 10 años, mostro que RTX redujo la actividad de la enfermedad y la dosis de esteroides, cuando se usaba en pacientes que no recibían atención estándar con un perfil de seguridad relativamente bueno ⁵⁴. Esto fue repetido por una serie de casos de 12 pacientes, que mostraron beneficios por hasta 5 años.

Otros dos estudios de LESj también han mostrado beneficios en pacientes con enfermedad grave que han fallado en terapia estándar. RTX se considera cada vez más como parte del tratamiento de rutina de la enfermedad grave.

EFEKTOS ADVERSOS

En el estudio EXPLORER, ²⁸ la tasa de efectos adversos serios (EAS) y efectos adversos(EA), fueron similares entre los grupos de pacientes con Rituximab y placebo. Las reacciones a la infusión (a partir de la tercera infusión) y la neutropenia fueron más comunes en los usuarios de Rituximab. Las tasas de infecciones graves, no fueron significativamente mayores en los pacientes tratados con Rituximab.

El estudio LUNAR, ²⁹ las tasas de EA y EAS fueron similares entre los grupos de Rituximab y placebo, neutropenia, leucopenia, hipotensión, reacciones relacionadas con la perfusión, herpes zoster y las infecciones oportunistas ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes tratados con Rituximab.

Los datos del registro francés de Rituximab, ³⁰ revelaron que el 13% de los pacientes con LES desarrollaron reacciones relacionada con la perfusión al fármaco: graves en el 12% y aparición tardía en el 29% de los pacientes. Hubo reacciones similares a la enfermedad del suero en el 4% de los pacientes. Infecciones graves en el 9% de los pacientes, lo que no se asoció con un nivel bajo de IgG.

Los datos de los registros de artritis reumatoide (AR) informaron que la administración repetida de RTX en pacientes con AR (n=3194) durante 9.5 años se asoció con hipogammaglobulinemia (22.4% de los pacientes desarrollaron niveles bajos de IgM, 3.5 % tenían niveles bajos de IgG y 1.1 % tenían niveles bajos de IgA durante un periodo igual o mayor a 4 meses). ³¹ La

infección grave fue más frecuente en pacientes con niveles bajos de IgG. Estos pacientes eran mayores, tenían una enfermedad más larga, recuentos más bajos de células B y niveles de IgG, además, habían recibido más fármacos modificadores de la enfermedad al inicio del estudio.

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, rara, progresiva y típicamente mortal causada por el virus JC.³² Se informó por parte de la Administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos (FDA) dos casos fatales en pacientes con LES tratados con Rituximab en 2006³³. Una búsqueda en la literatura reveló otros 50 casos de LMP en enfermedades reumáticas³⁴, de los cuales Lupus eritematoso sistémico estaba sobrerrepresentado (64% de todos). En el 41% de estos pacientes con LES, se administró una terapia inmunosupresora mínima o nula 6 meses antes del inicio de la LMP. Estas observaciones levantaron la alerta que la LMP en LES podría estar relacionada con grado de inmunosupresión, lo que sugiere un papel de los factores del huésped en la predisposición a este virus. Los médicos deben ser conscientes del hecho que la LMP se produce con mayor frecuencia en pacientes con LES y deben de sospechar esta infección en cualquier paciente con LES que presente síntomas neurológicos de nueva aparición, particularmente aquellos que empeoran con las terapias inmunosupresoras.

RITUXIMAB EN LUPUS PEDIATRICO

La primera experiencia en niños con lupus que fueron tratados con Rituximab fue en el año 2000. La paciente tenía 19 años con una nefritis lupica clase V de acuerdo a la clasificación de la ISN/RPS (sociedad internacional de nefrología/sociedad de patología renal) con síndrome nefrótico resistente a la terapia convencional, previamente tratado con esteroides en pulso y esteroides oral, después de 9 meses con Ciclofosfamida 20 mg/kg en bolo cada 28 días, persistía con proteinuria de 5.34 gr en 24 hrs, se decidió el inicio de Rituximab (RTX) a dosis de 375 mg/m²SC (Superficie corporal) de manera semanal por 4 semanas. La proteinuria mejoró a 0.57 g en 24 hrs, acompañado de recuperación del complemento, tanto C3 y C4.⁵⁷

En el estudio de Watson y colaboradores, una cohorte retrospectiva, que incluyó 63 pacientes del año 2003 al 2013 en Reino Unido, la edad comprendida fue de los 9-13.9 años, 19 pacientes recibieron más de una dosis de Rituximab, los pacientes pediátricos recibieron una dosis de Rituximab a 750 mg / m² administrada en dos ocasiones separadas aproximadamente con 14 días de diferencia; para la mayoría de los pacientes incluyó una dosis de ciclofosfamida a 375 mg / m² antes de cada dosis (de acuerdo con la Sociedad Británica del Reino Unido para el Protocolo de Reumatología Pediátrica y Adolescente (BSPAR) y una cuarta parte de los pacientes recibieron Rituximab sin ciclofosfamida previa.⁵³

Mahmoud y cols. Llevó a cabo una revisión sistémica para evaluar la eficacia y seguridad de RTX en niños con LESj. Incluyó doce series de casos, 3 estudios multicéntricos y 3 prospectivos, fueron en total 162 pacientes con una edad media de 7.8 a 12.5 años, la nefritis lupica refractaria fue la causa más común de indicación de RTX en 7 estudios, la dosis más común de aplicada fue 375 mg/m²/SC semanal, el número de dosis por curso fue 2 a 4. cuatro estudios reportaron dosis de 750 mg/m²/SC (máximo un gramo), en dos dosis cada 14 días. En su eficacia tres estudios informaron mejoras estadísticamente

significativas en la actividad de la enfermedad, en 3 estudios presentaron recaída con un rango de 9-30%. Finalmente, la seguridad 10 estudios reportaron eventos adversos en un total de 78 pacientes, la más común fueron reacción durante la infusión (14 pacientes), infecciones virales (10 pacientes), 22 pacientes presentaron evento adverso serio, citopenia (11 pacientes), 6pacientes desarrollaron infección severa, solo un estudio reporto hipogammaglobulinemia persistente en un paciente.²⁰

Obioma nwobi y colaboradores, realizaron un cohorte retrospectiva de 51 pacientes pediátricos diagnosticados con LESj y nefritis lupica, de los cuales 18 fueron tratados con RTX durante al menos un ciclo de dos a cuatro dosis, la edad media era de 10.7 (rango 7-14 años) y la edad al momento del primer tratamiento con RTX era de 14.3, la dosis empleada consistió en una dosis inicial de 188 mg/m²/SC infundida durante 4 hrs. Las dosis posteriores fueron de 375 mg/m²/SC infundido durante 6 a 8 hrs, la premedicación inicial consistió en difenhidramina y acetaminofén administrado 30 min antes de la infusión de RTX. La eficacia se evaluó con mejoras en el índice de actividad de la enfermedad LES 2K(SLEDAI-2K). Y mejoras en parámetro de laboratorios que incluyeron complemento de suero (C3 y C4) y anticuerpos anti-ADN bicatenario (anti-ADN dc), y anticuerpos antinucleares (ANA). Finalmente, la puntuación media de actividad de lupus (SLEDAI) mejoro en todos los pacientes. En Ac-anti ADN dc promedio disminuyo y el complemento C3 sérico aumento significativamente después de la terapia con RTX. Los otros parámetros serológicos también mostraron una tendencia hacia la mejoría, siete pacientes tuvieron una remisión total de la proteinuria, mientras que los otros siete tuvieron una remisión parcial, con una mejora significativa en la proteinuria y la función renal. En cuanto a los eventos adversos un paciente recibió tres dosis de RTX poco después de un ciclo de administración de CYC en un esfuerzo por controlar la serositis y la nefritis por lupus, desarrollo Staphylococcus áureos, su recuento de CD4 entes de RTX era de 220 mm³, al momento de su fallecimiento sus niveles séricos de inmunoglobulinas séricas eran normales, el resto presento reacciones adversa leves en aproximadamente la mitad de los pacientes e incluyeron prurito, nauseas o malestar asociado con las infusiones. Estos disminuyeron cuando se agregó hidrocortisona previa a la medicación y la velocidad de infusión se redujo de 6 a 8 hrs.⁵⁶

RITULUP es un estudio de tipo Cohorte retrospectivo en donde se incluyeron cuarenta y cuatro pacientes con nefritis lupica activo con una media de edad de 8.4 años de los cuales se ingresaron 32 al momento del estudio. La terapia de inducción consistió en pulsos de metilprednisolona (15mg/kg/diario por 3 días) seguidos de RTX (375 mgm²SC semanal) (n=17), micofenolato de mofetilo(1200mgm²SC) (MMF) (n=12) o pulso de CYC(500 mg m²SC) (n=15), con dosis decrecientes de prednisona por via oral, se añadió MMF como inmunosupresor de mantenimiento (800mg/m²SC) en todos los niños a partir del tercer mes en adelante. Los resultados fueron: la supervivencia sin actividad fue significativamente mayor a los 36 meses con RTX en comparación con MMF y CYC (100% para RTX frente a 83% para MMF y 53% para CYC, p=0.006). doce pacientes (76.5%) lograron una remisión completa con RTX en comparación con cinco (41.7%) y siete (46.77) con MMF y CYC, respectivamente, en el último seguimiento. L a necesidad de dosis diaria e prednisona fue significativamente menor en el grupo RTX (p=0.005 (RTX frente a MMF); 0.0001 (RTX frente CYC) a los 36 meses) en comparación con otros

grupos después del seguimiento de 3 meses. Los eventos adversos se reportaron en 5 pacientes en el grupo RTX, rash y reacciones después de la infusión, la eficacia y la seguridad a medio plazo de la inducción de RTX seguida de la terapia de mantenimiento con MMF para inducir y mantener la remisión en niños con NL fueron evidentes en este estudio.⁵⁸

Posteriormente, varios autores han informado sobre la eficacia del Rituximab en pacientes adultos y pediátricos con manifestaciones de LES refractario, incluida la enfermedad renal.¹⁴⁻¹⁶ actualmente es el fármaco modificador de la enfermedad (FARME) biológico más utilizado en el LESj y juega un papel en la enfermedad refractaria al tratamiento de inducción de primera línea, o en pacientes que experimentan efectos adversos no deseados en tratamiento alternativos.⁵⁹ En la revisión sistemática de Peterknecht en la cual se evaluó pacientes con LESj de inicio antes de los 18 años se identificó cinco estudios de cohorte retrospectivo, dos series de casos y un estudio piloto, evaluando el uso de RTX en un total de 191 pacientes con LESj, el RTX se ocupó con mayor frecuencia para la enfermedad activa resistente a corticosteroides y/o FARME no biológicos. Seis de los 8 estudios revisados informaron una mejora en las mediciones de SLEDAI, después del tratamiento con RTX que duro igual o mayor a 12 meses en la mayoría de los estudios y hasta 5 años en un estudio. Después de tratamiento con RTX los parámetros de laboratorio mejoraron incluyendo hipocomplementemia y titulación de anti-ADN dc.⁶⁰

FUTURO

La dirección futura en el tratamiento de LESj debe ser individualizado y dirigido a un objetivo central en la medicina moderna. Actualmente es el FARME biológico más utilizado en el LESj y juega un papel en la enfermedad refractaria al tratamiento de inducción de primera línea, o en pacientes que experimentan efectos adversos no deseados de tratamientos alternativos. Sin embargo, existe evidencia de beneficios prometedores para el paciente, como lo muestran los informes del papel de rituximab durante la fase de inducción del tratamiento para la NL proliferativa en niños.⁶⁰

JUSTIFICACIÓN

El lupus eritematoso sistémico, afecta principalmente al sexo femenino, y es más frecuente en africanos, hispanos y asiáticos, y en pacientes pediátrico representa alrededor del 15 % del total de LES, es una enfermedad clínica y serológicamente heterogénea, caracterizada por remisiones y exacerbaciones, con involucro de órganos blancos, y en cada recaída hay acumulación de daño, que incrementa la morbilidad del paciente. Dada la mortalidad alta, cerca de 10% a los 10 años del diagnóstico.¹⁵ y la severidad clínica en el paciente pediátrico, una alternativa importante en su manejo es la terapia anti CD20

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Determinar el uso de Rituximab en los pacientes con lupus eritematoso sistémico juvenil en el servicio de reumatología pediátrica de centro médico nacional la raza

OBJETIVO PRIMARIO

- a. Describir el uso de Rituximab en paciente con lupus eritematoso sistémico juvenil en el servicio de reumatología pediátrica de centro médico nacional la raza

OBJETIVO SECUNDARIO

- b. Determinar la eficacia de Rituximab en paciente con lupus eritematoso sistémico juvenil en el servicio de reumatología pediátrica de centro médico nacional la raza
- c. Medir la actividad de la enfermedad por SLEDAI tres meses posteriores al tratamiento con Rituximab
- d. Determinar los principales efectos adversos asociados al RTX

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Estudio descriptivo, analítico, observacional, retrospectivo, transversal.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

- Expedientes clínicos que cuenten con diagnóstico de Lupus Eritematoso juvenil que se les haya administrado Rituximab en el servicio de Reumatología pediátrica en el CMN La Raza. Dr. Gaudencio González Garza en el periodo comprendido de enero del 2016 a noviembre 2019

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Expedientes clínicos que cuenten con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico juvenil atendidos en el servicio de Reumatología pediátrica en el CMN La Raza. Dr Gaudencio González Garza, que hayan recibido tratamiento con Rituximab en el periodo comprendido de enero del 2016 a noviembre 2019.
- Expedientes clínicos que incluya ambos sexos
- Expediente clínico completo

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Expediente clínico incompleto
- Expedientes donde se documenten el uso de Rituximab, en otras instituciones de salud ajeno al CMN la Raza.
- Expedientes que tengan indicación de administración de Rituximab por patología distinta a Lupus eritematoso sistémico.
- Expedientes de que no completaron 3 meses de seguimiento

MUESTREO

- No probabilístico y por conveniencia

VARIABLES DE ESTUDIO

Se incluirán variables demográficas, manifestaciones clínicas, parámetros de laboratorio, cuestionario de actividad de la enfermedad (SLEDAI) y tratamiento de LES juvenil a quienes se les administro Rituximab en el servicio de Reumatología Pediátrica en el CMN la Raza Dr. Gaudencio González Garza.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Del registro de hospitalización y consulta externa del servicio de Reumatología Pediátrica en el CMN La Raza Dr. Gaudencio González Garza se identificarán los expedientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico de inicio juvenil que se les haya administrado Rituximab, aquellos que cumplan con los criterios de inclusión se realizara la revisión del expediente clínico.

En la hoja de recolección de datos se obtendrá la información de las características demográficas, manifestaciones clínicas, parámetros de laboratorio y tratamiento con lupus eritematoso sistémico juvenil que se les haya administrado Rituximab en el servicio de Reumatología Pediátrica en el CMN La Raza Dr. Gaudencio González Garza.

Para evaluar la eficacia de Rituximab se incluirá la mejoría en la Puntuación de SLEDAI de manera inicial y posteriormente a los 3 meses de tratamiento, de acorde a la nueva clasificación leve (<6), moderado (6-12) y severo (>12. Para la evaluación de los efectos adversos se tomará en cuenta los más frecuentemente descritos: hipogammaglobulinemia, fiebre, urticaria y

anafilaxia, choque anafiláctico, infecciones agregadas, leucoencefalopatía multifocal.

DEFINICION DE VARIABLES

	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador	Medición
Sexo	Genero aplicado a la especie humana de acuerdo a sus características fenotípicas	Aquella condición de tipo orgánica que diferencia del hombre a la mujer	1. Hombre 2. Mujer	Cualitativa Nominal dicotómica
Peso	Atracción ejercida sobre un cuerpo por la fuerza de gravedad de la tierra, se mide a veces en unidades de fuerza, como newtons o pondios, pero por lo general se expresa en kilogramos.	Resultado de pesar a una persona en una báscula	kilogramos	continua
Talla	Medida de la estatura del cuerpo humano desde los pies hasta el techo de la bóveda del cráneo.	Resultado de medir a una persona de pie, sin zapatos con un estadímetro.	centímetros	continua
Edad	Origen en el latín aetas, es un vocablo que permite hacer mención al tiempo que ha trascurrido desde el nacimiento de un ser vivo	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo hasta la fecha actual	Años	Cualitativa Absoluta
Edad de inicio de la enfermedad	Edad en años en que se presenta el cuadro clínico de la enfermedad	Edad en años en que se diagnostica la enfermedad en el paciente	Años	Cualitativa absoluta
Manifestaciones clínica	Conjunto de signos y síntomas que se presentan en un paciente a causa de una patología específica	Manifestaciones cutáneas. Muestran gran variabilidad, tanto en su expresión clínica como microscópicas	1.- lupus cutáneo agudo 2.- lupus buloso 3.- variante lupica de la necrosis epidérmica toxica	cualitativa nominal policotomica

			4.-rash lupico maculopapular 5.- rash lupico fotosensible	
		2.-lupus discoide. Placas eritematosas, escamosas y atróficas, induradas, bien delimitadas que se extienden de manera centrifuga con eritema e hiperpigmentacion en su periferia y dejan a su paso un área central atrófica con telangiectasias e hipopigmentacion.	1.- rash discoide clásico 3.- lupus hipertrófico 3.-paniculitis lupica 4.- lupus mucoso 5.- lupus eritematoso tumidos 6.-sabañones lupico 7.-overlap entre lupus discoide y lichen plano	Cualitativa Nominal Policotomica
		3.- ulceras orales/nasales. Se pueden presentar como erosión de la mucosa, placas de superficie descamativas, ulceración o maculas	1.-orales 2.-nasales	cualitativa dicotómica nominal
		4.-alopecia no cicatrizal.se manifiesta como efluvio telogeno, alopecia difusa o en parches	1.- adelgazamiento difuso 2.- fragilidad capilar con pelos rotos visibles	cualitativa nominal dicotomica
		5.-sinovitis. Artritis no erosiva ni deformante y resulta muy infrecuente que afecte las articulaciones interfalngicas distales.	1.-inflamacion de 2 o más articulaciones 2.- artralguas de 2 o más articulaciones con más de 30 minutos de rigidez matutina	cualitativa nominal dicotomica
		6.-serositis. Afección que afecta a nivel cardiaco como derrame pericárdico, y a nivel pulmonar como derrame pleural	1.- derrame pleural 2.- derrame pericárdico	Cualitativa nominal dicotomica
		7.- nefropatía lupica. Paciente que curse con sedimento urinario patológico proteinuria persistente o deterior de la función renal	1.- proteinuria/síndrome nefrótico 2.- hematuria 3.- falla renal	Cualitativa Nominal dicotomica

		8.-neurolopus. Es la afección del sistema nervioso, dividido en 19 síndromes 12 centrales y 9 periféricos	1.-convulsiones 2.- psicosis 3.-mononeuritis múltiple 4.- mielitis 5.-neuropatía periférica o craneal 6.- estado confusional agudo	Cualitativa Nominal policotómica
		9.- anemia hemolítica. Se presenta en el 9-22% de los pacientes se caracteriza por anisocitosis, macrocitosis, esferocitos, eritroblastos, cuerpos de Howell Jolly así como aumento de bilirrubinas y reticulocitos pruebas de coombs positivo para IgG y complemento	1.-anemia hemolítica Por anticuerpos fríos 2.- anemia por ac calientes 3.- anemia por ac mixto	Cualitativa Nominal politómica
		10.-leuco-linfopenia	1.- leucopenia menor de 4000 mm ³	Cualitativa dicotómica
			1.- .- linfopenia menor de 1000 mm ³	Cualitativa monotómica
		11.- trombocitopenia	1.- plaquetas menor de 100 000	Cualitativa
Laboratorio	1.- antinucleares. Son inmunoglobulinas que reconocen componentes celulares autólogos	3.-detectados por IFI deben de ser evaluados en base al patrón y al título	Patrón 1.- homogéneo 2.- moteado fino 3.- periférico 4.- moteado grueso 5.- nucleolar Título 1.- 1:40	Cualitativo cuantitativo

			<p>2.- 1:80</p> <p>3.- 1:160</p> <p>4.- 1:320</p> <p>5.- 1:640</p> <p>6.- 1:1280</p>	
	2.- Anti ADN dc positivo	Detectados por CLIA	<p>1.- Positivo</p> <p>2.- Negativo</p>	<p>Cualitativo</p> <p>Nominal dicotomica</p>
	<p>3.- anticoagulante lupico. Autoanticuerpo de clase IgG, IgA o IgM se comporta como un inhibidor adquirido de la coagulación, prolonga la coagulación dependiente de fosfolípidos in vitro y confiere mayor riesgo de trombosis in vivo</p> <p>+</p>	Detectado por ELISA	<p>1.- Positivo</p> <p>2.- Negativo</p> <p>1.- anticoagulante lupico positivo</p> <p>2.- RPR luetico falso positivo</p>	<p>Cuantitativa continua</p>
	<p>4.-Anticardiolipinas. (ACL) autoanticuerpos que reconocen y atacan la cardiolipina un tipo de fosfolípido cargado negativamente que se encuentra en la membrana interna de las mitocondrial, inmunoglobulina adquirida asociada a la formación de coágulos</p>	<p>Cuando se determinan los isotipos IgG e IgM y se reportan negativos de acuerdo a los rangos establecidos por el laboratorio</p> <p>Positivas. Cuando se determinan los isotipos IgG e IgM y se reportan positivas con títulos moderados o altos de acuerdo a los rangos establecidos por el laboratorio</p> <p>+Medición realizada por el laboratorio</p>	<p>niveles de anticuerpos anticardiolipina medios altos (IgG, IgM)</p> <p>Anticardiolipna IgG. U/ml</p> <p>1.-positivo (mayor de 20 U/ml)</p> <p>2.- negativo (menor de 20 U/ml)</p> <p>Anticardiolipna IgM. U/ml</p>	<p>Cualitativa Nominal</p>

			<p>1.-positivo (mayor de 20 U/ml)</p> <p>2.- negativo (menor de 20 U/ml)</p>	<p>+nominal</p> <p>+dicotómica</p>
	<p>5.- Complemento. Determinación de los componentes de uno de los factores que influyen directamente en la inflamación</p>	<p>Examen de sangre que mide la actividad de una cierta proteína que es parte del sistema de complemento</p> <p>TECNICA</p> <p>Medición realizada por el laboratorio</p>	<p>1.- C3 bajo</p> <p>1.- Normal (90-177 mg/dl)</p> <p>2.- Bajo (<90 mg/dl)</p> <p>2.- C4 bajo</p> <p>1.- Normal (15-45 mg/dl)</p> <p>2.- Bajo (<15 mg/dl)</p>	<p>Cualitativo</p> <p>Nominal</p> <p>dicotomica</p> <p>Cuantitativa</p> <p>Continua</p>
	<p>6.- Tasa de filtrado glomerular</p>	<p>Examen utilizado para verificar la función de los riñones. Mide la cantidad aproximada de sangre que pasa a través de los glomérulos cada minuto</p>	<p>1. Si</p> <p>2. no</p>	<p>Nominal</p> <p>dicotomica</p>
	<p>7.- Proteinuria</p>	<p>Presencia de proteínas en orina, tanto si es normal, resultado de situaciones fisiológicas especiales, o patológica</p>	<p>1.- si</p> <p>2.- no</p>	<p>Nominal</p> <p>dicotomica</p>
	<p>8.-Coombs. Prueba que busca anticuerpos que puedan fijarse a los glóbulos rojos y causar su destrucción</p>	<p>Negativo. Ausencia de anticuerpos contra los glóbulos rojos</p> <p>Positivo. Presencia de</p>	<p>1.-POSITIVO</p> <p>2.- NEGATIVO</p>	<p>Cualitativa</p> <p>Nominal</p> <p>Dicotómica</p>

	prematura	anticuerpos que actúan contra los glóbulos rojos produciendo hemolisis		cuantitativa
Índice de actividad de la enfermedad	SLEDAI. Instrumento validado para determinar el índice de actividad de la enfermedad, basado en historia clínica, exploración física, estudios serológicos	Cuestionario para evaluar la actividad de la enfermedad mediante signos y síntomas, resultados de laboratorio. La evaluación se realizara al ingreso del paciente	Puntaje 1.- NORMAL 2.- BAJO MODERADO 4.- SEVERO	Cuantitativa continua
IGG	Las IgG son las inmunoglobulinas más abundantes en el suero (75 a 80%) y se producen durante la respuesta secundaria contra un antígeno.	Inmunoglobulina más abundante que se usa para determinar hipogammagobulinemia	1.- normal (650-1600) 2.- bajo (menos de 650)	Cualitativo Nominal dicotomico
MEDICAMENTOS	Sustancia o combinación de sustancia que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos.	1.- Rituximab 2.- Metilprednisolona 3.- Ciclofosfamida 4.- Micofenolato 5.- Azatioprina 6.- Cloroquina	1.- si 2.- no	Nominal dicotomico
EFFECTOS ADVERSOS	Las reacciones adversas a medicamentos consisten en cualquier efecto adverso (no deseado) que surge en el curso de la administración de un medicamento y además existe la sospecha de que pueda ser causado	Problema médico inesperado que sucede durante el tratamiento con un medicamento u otra terapia	1.- Fiebre 2.- hipogammaglobulinemia 3.- urticaria 4.- anafilaxia	Cualitativo Nominal politomica

	por el medicamento			
EFICACIA	Capacidad de lograr el efecto que se desea o espera sin que se priven para ellos los recursos o los medios empleados	Es la mejoría clínica observada en cada paciente que es consecuencia del uso de Rituximab, esta mejoría se determina mediante la ESCALA SLEDAI antes de la aplicación y a los 3 meses posterior a la aplicación de RTX	SLEDAI 1.- LEVE menor de 6 2.- MODERADO entre 6 y 12 3.- GRAVE mayor de 12	Continua Nominal

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se utilizará estadística descriptiva con cálculo de media, frecuencias y porcentajes.

Se usará el programa Microsoft Excel 2010 para la captura de datos de cada paciente, con el programa SPSS versión 26 se realizará el análisis estadístico de los resultados.

Pruebas no paramétricas.

ANALISIS DE VARIABLES

Prueba de rangos con signos de Wilcoxon para comparar el rango medio de dos muestras relacionadas. Mc Nemar para variables dicotómicas

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Del registro de hospitalización y consulta externa del servicio de Reumatología Pediátrica en el CMN La Raza Dr. Gaudencio González Garza se identificarán los expedientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico de inicio juvenil que se les haya administrado Rituximab, aquellos que cumplan con los criterios de inclusión se realizara la revisión del expediente clínico.

En la hoja de recolección de datos se obtendrá la información de las características demográficas, manifestaciones clínicas, parámetros de laboratorio y tratamiento con lupus eritematoso sistémico juvenil que se les haya administrado Rituximab en el servicio de Reumatología Pediátrica en el CMN La Raza Dr. Gaudencio González Garza.

Para evaluar la eficacia de Rituximab se incluirá la mejoría en la Puntuación de SLEDAI de manera inicial y posteriormente a los 3 meses de tratamiento, de acorde a la nueva clasificación leve (<6), moderado (6-12) y severo (>12). Para la evaluación de los efectos adversos se tomará en cuenta los más frecuentemente descritos: hipogammaglobulinemia, fiebre, urticaria y anafilaxia, choque anafiláctico, infecciones agregadas, leucoencefalopatía multifocal.

RECURSOS. FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO

INVESTIGADOR PRINCIPAL

NOMBRE: Dra. Alejandra Velázquez Cruz. UMAE CMN la Raza. Médico especialista en Reumatología Pediátrica

Matricula 97363466

LUGAR DE TRABAJO. Instituto Mexicano del Seguro Social. UMAE CMN la Raza.

Teléfono: 554 031 1295

Correo electrónico: alecita3025@hotmail.com

TESISTA

Dr. Francisco Martínez García. Médico residente de Reumatología Pediátrica

Matricula 97363561

LUGAR DE TRABAJO: Instituto Mexicano del Seguro Social. UMAE CMN L a Raza

Teléfono: 246 18 86 134

Correo electrónico: pediatrafrancisco10@gmai.com

Recursos materiales:

Las hojas de recolección de datos serán financiadas por los investigadores para la realización de recolección de datos y aplicación de la encuesta por parte del tesista a los pacientes que sean atendidos en el servicio de Reumatología Pediátrica de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, lo cual no genera mayor gasto para el hospital.

Económicos:

El material de papelería, (lápices, hojas) será proporcionado por el investigador.

Las computadoras son propiedad de los médicos que realizan el protocolo.

Factibilidad

En el servicio de Reumatología Pediátrica de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS se atienden pacientes con edades entre 0 y 16 años,

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	ABRIL 2021	MAYO 2021	JULIO 2021	AGOSTO 2021	ABRIL 2020	MAYO 2022	JUNIO 2022
Revisión bibliográfica y elaboración del protocolo	P						
	R						
Presentación del protocolo		P					
		R					
Autorización del protocolo			P				
			R				
Realización de la investigación				P			
				R			
Concentración y análisis de la información					P		
					R		
Elaboración de resultados						P	
						R	
Redacción de la discusión en base a resultados							P
							R
Presentación de protocolo terminado							P
							R

P=planeado. R=realizado

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Según los Códigos de ética de Nüremberg 1946 y Helsinki, en el cual se dota a la humanidad de una normativa sustentada en valores; rigen y establecen límites a la investigación y experimentación médica con los seres humanos; no limita el avance científico ni el trabajo de investigadores, sino que los fomentan y, al mismo tiempo, los mantiene dentro de límites bien definidos, dando un lugar especial al consentimiento informado y a la libertad de elección de cada persona para participar, estableciendo la finalidad de obtener resultados que beneficien a la sociedad y donde el mismo paciente tenga libertad de a la hora que sea poner fin a su participación, cuenta con criterios éticos para realizarse.

El presente trabajo corresponde a una investigación con riesgo mínimo para el paciente con base en el artículo 17 de la Ley Federal de Salud en materia de investigación para la salud en nuestro país, Capítulo I, título segundo: de los aspectos éticos de la investigación en seres humano: (se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio). Debido a que sólo se revisarán expedientes clínicos del servicio de Reumatología pediátrica de la UMAE HG Dr. Gaudencio González Garza CMN La Raza, no implica riesgo para el paciente por lo que es categoría I. investigación sin riesgo, y se mantendrá la confidencialidad de los pacientes. Esta investigación aportara beneficio al tratamiento de los pacientes con afección grave por Lupus eritematoso sistémico juvenil al conocer cuáles son las indicaciones de aplicación de Rituximab en la población pediátrica y así tener una intervención temprana, evitar daño a órgano blanco y evitar secuelas.

CONFIDENCIALIDAD Y CONFLICTO DE INTERES.

El investigador y colaborador declaran no tener ningún conflicto de interés en la investigación

RESULTADOS.

HALLAZGOS DESCRIPTIVOS

Fig 1. Valores sociodemográficos

VARIABLE	No 47 (100%)
SEXO	
Femenino	37 (79 %)
Masculino	10 (21 %)
Edad en años (media)	12 años(3-16)
Edad al diagnostico	10 años (3-16)
Evolución en meses	12 meses (0-94)
SLEDAI inicial	14 (4-30)
CLINICA	
RENAL	41 (87%)
Síndrome nefrótico	28(60%)
Síndrome nefrítico	3 (6%)
Síndrome nefrótico-nefritico	9 (19%)
Insuficiencia renal	1 (2%)
Biopsia renal	25 (53 %)
Clase II	2 (4 %)
Clase III	4 (9%)
Clase IV	11 (23 %)
Clase v	8 (17 %)
HEMATURIA	31 (66%)
PIURIA	16 (34%)
CILINDROS	6 (13%)
MUCOCUTANEA	38 (80 %)
Lupus agudo	35 (75%)
Lupus crónico	3 (6 %)
ARTRITIS	26 (55 %)
oligoarticular	6 (13%)
poliaricular	22 (47%)
NEUROPSIQUIATRICA	17 (36%)
Cefalea	8 (17%)
Convulsiones	5 (11%)
vasculitis	4 (9%)
CARDIOVASCULAR	12 (26%)
Derrame pericárdico	12 (26%)
miocarditis	1 (2%)
PULMONAR	13 (28%)
Pleuritis	6 (13%)
Hipertensión pulmonar	1 (2%)
Hemorragia pulmonar	4 (9%)
Tromboembolia pulmonar	1 (2%)
HEMATOLOGICA	37 (79 %)
Linfopenia	12 (26%)
SAAF	5 (11%)
trombocitopenia	3 (7%)
GASTROINTESTINAL	5 (11%)
Hepatitis autoinmune	4 (9%)
pancreatitis	1 (2 %)
LABORATORIOS	
C3 BAJO	40 (85%)
C4 BAJO	40 (85%)
ANA IFI	
Homogéneo	23 (49)
Moteado fino	11 (23%)
Moteado grueso	4 (9%)
ANTI DNA	
Positivo	36 (77%)
Anticardiolipina IGM	13 (28%)
Anticardiolipina IGG	13 (28%)
TRATAMIENTO	
Pulsos metilprednisolona	39 (83%)
Micofenolato	14 (30%)
Ciclofosfamida	32 (68 %)
Azatioprina	2 (4%)

Se incluyeron un total de 47 pacientes, 37 femenino y 10 masculino, con una edad media de los pacientes de 11 años, evolución en meses al momento del diagnóstico de 47 meses. El SLEDAI inicial fue la media de 19

La afección renal se presentó en 41 pacientes (87%) la presencia del síndrome nefrótico fue la más frecuente con 60%, seguido síndrome nefrótico-nefritico con el 19% y finalmente síndrome nefrítico en 3 pacientes represento el 6 %. A 25 pacientes se le realizo biopsia renal, la clase IV fue la más prevalente presentándose en 11 pacientes que represento el 23%, seguido de la clase V con (8) 17%, la clase III con 4 (9%) y clase II se presento 2(4%). La hematuria se presentó en 31 (66%) pacientes, piuria estéril en 16 pacientes. Y la presencia de cilindros en 6 (13%), 40 pacientes se le realizo determinación de proteinuria, y 39 pacientes se le realizo depuración de creatinina en orina de 24 hrs. La afección cutánea en 38 pacientes (80%), siendo el lupus cutáneo agudo más frecuente 35 (75%), 3 pacientes con lupus crónico. La artritis se presentó en 26 pacientes, la forma más frecuente fue la poliarticular con 33 (47%) y 6 oligoarticular representando del 13 %. Lupus neuropsiquiatrico se presentó en 17 (36%), la cefalea se presentó en 8 (17%) pacientes, 5 (11%) presento convulsión y con vasculitis 4 (8.5%) pacientes. La afección cardiovascular se presentó en 12(26%) siendo la serositis la más frecuente 12 (26%), miocarditis 1 (2%). La afección pulmonar se presentó en 13 (28%), la presencia de pleuritis se presentó en 6 pacientes representando el 13%, 1 paciente presento hipertensión pulmonar, tromboembolismo pulmonar en 1 paciente, y hemorragia alveolar en 4 pacientes (9%). La afección hematológica se presentó en el 79%, siendo la linfopenia la más frecuente 25%, trombocitopenia 6%, síndrome de Fisher-Evans 6%, SAAF 11%. Afección gastrointestinal se presentó en 5 pacientes representando el 11%, la principal afección fue la hepatitis autoinmune con un 9% y se presentó un paciente con pancreatitis.

De los laboratorios inmunológicos c4 y C3 se mantuvo por debajo del valor de corte, representando 85% del total, los anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia, patrón homgeno se presento en 23 pacientes (49%), moteado fino 11 pacientes (23%), moteado grueso 4 (9%), la serología anti DNA represento 77% se detecto en 36 pacientes, anticardiolipina tanto IGG e IGM fue positivo 28% con un total de 13 pacientes.

Los pulsos de metilprednisolona fue el tratamiento inicial más frecuente con 83% en 39 pacientes, micofenolato 30%, ciclosporina, ciclofosfamida 68%, cloroquina 21%, azatioprina 5%, otro tratamiento incluyeron plasmaferesis 4%.

Tabla . 2. indicación de Rituximab

RITUXIMAB	47 (100%)	SLEDAI	PUNTAJE
renal	26 (55%)	LEVE	4 (8.5%)
hematológico	9 (19%)	MODERADO	8 (17%)
pulmonar	8 (17%)	SEVERO	35 (74%)
cutáneo	1 (2%)		
hepática	1 (2%)		
cardiaco	1 (2%)		

La actividad de la enfermedad se utilizó la escala SLEDAI de los cuales con actividad leve fueron 4 pacientes, moderada con 8, grave 35 pacientes, siendo la presencia de actividad grave de la enfermedad la indicación principal del uso de Rituximab, dentro de las afecciones graves por órganos y sistemas, la afección renal fue la más frecuente 55%, hematológico 19%, pulmonar 17%, cardiaco 2%, cutáneo 1%. Tabla 2

Fig. 3. Principales efectos adversos

EFFECTO ADVERSO	35 (51%)
AGUDOS	
Pseudogripales	11 (23 %)
urticaria	2 (4 %)
anafilaxia	3 (6%)
CRONICOS	
Hipogammaglobulinemia	19 (40%)

El efecto adverso se presentó en 24 de los pacientes que represento el 51%, se logro identificar efectos agudos y crónicos basados en el tiempo, los principales efectos agudos fueron los síntomas pseudogripales en 11 pacientes 23 %, que consistía principalmente en secreción nasal, prurito nasal, 2 pacientes presentó urticaria 4% y en 3 paciente se presentó efecto adverso grave que fue anafilaxia 6% que requiriendo soporte vital básico. Como efecto tardío la más representativa fue la hipogammaglobulinemia 19 pacientes se presentó hipogammaglobulinemia

HALLAZGOS ANALITICOS

	Basal	3 MESES	P= <0.05
SLEDAI INICIAL	14 (12-16)	5 (0-12)	P = 0.000
PROTEINURIA	40 (1-169)	21 (2- 90)	P = 0.037
DEPURACION DE CREATININA ML/MIN	94 (1-292)	110 (22- 201)	P = 0.073
C3	58 (16- 122)	101 (23-216)	P = 0.000
C4	8 (1-30)	14 (3-72)	P =0.000
ANA ELISA	7 (1-13)	4 (1- 12)	P= 0.000
ANTI DNA	143 (1-314)	36 (1-240)	P = 0.000
IGG	1264(158-3862)	773 (64-2000)	P= 0.000

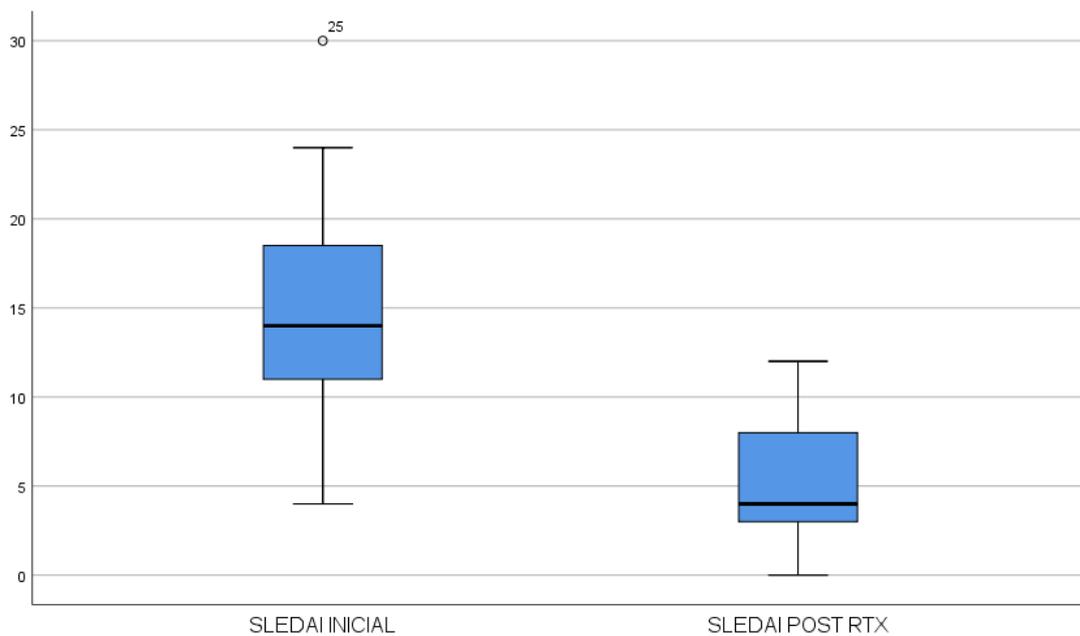


Grafico 1. SLEDAI pre y pos-tratamiento con Rituximab

En cuanto a las correlaciones para evaluar la respuesta al Rituximab que fue evaluado al tercer mes con SLEDAI, se encontró que la actividad inicial con un media de SLEDAI de 14 y posteriormente a los 3 meses con un SLEDAI de 5, se encontró una $p= 0.000$ estadísticamente significativa.

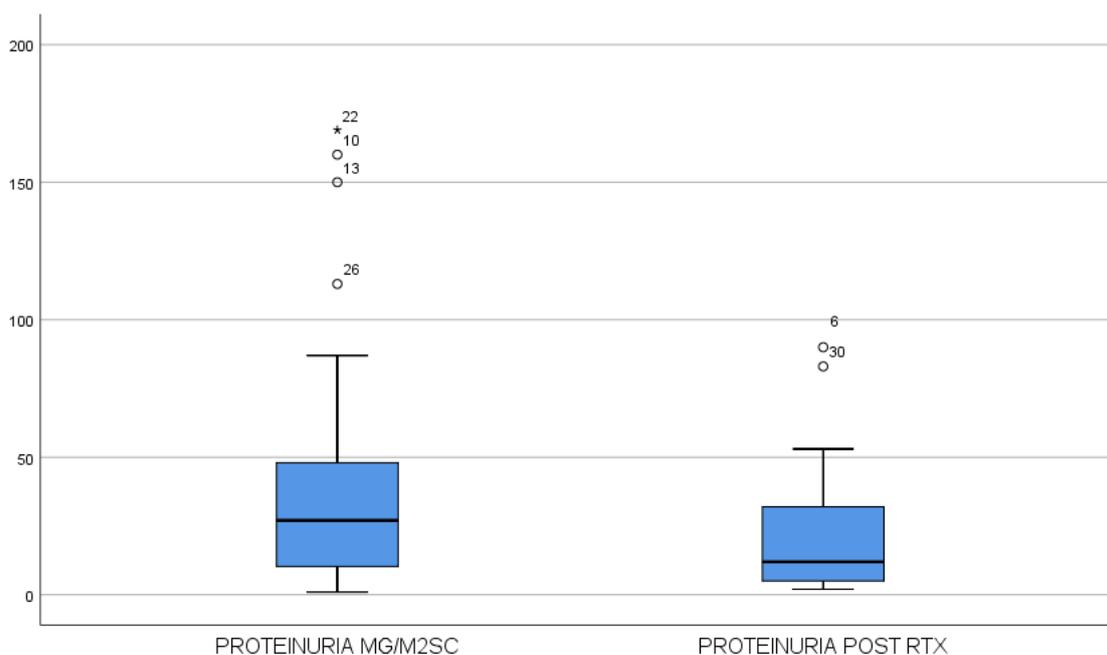
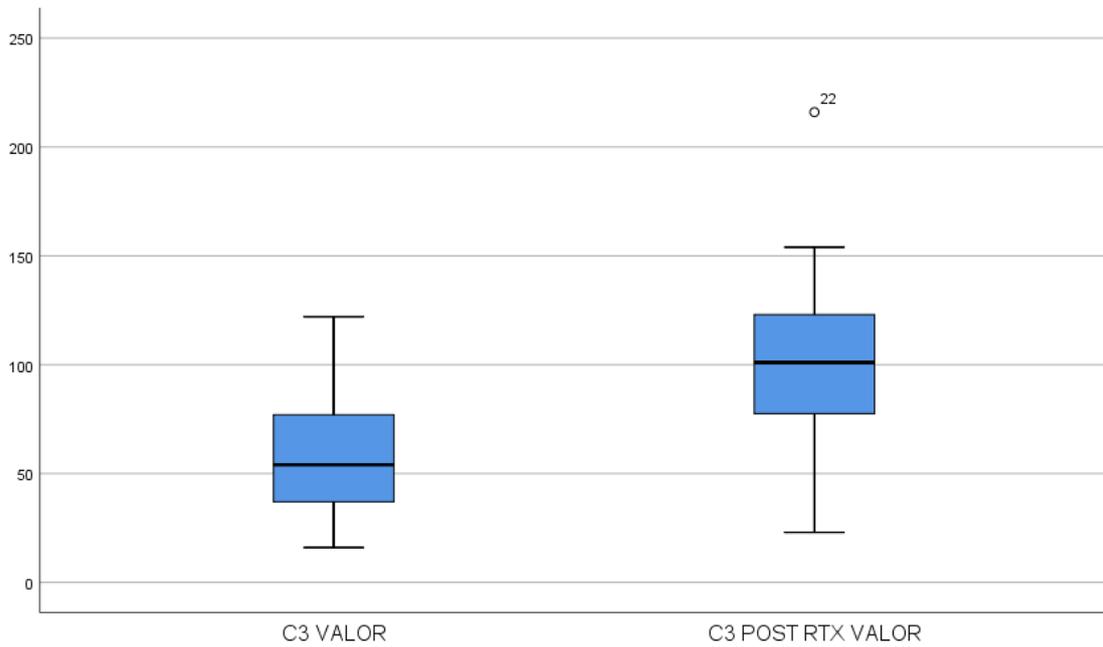


Grafico 2. Respuesta a la proteinuria inicial y pos-tratamiento

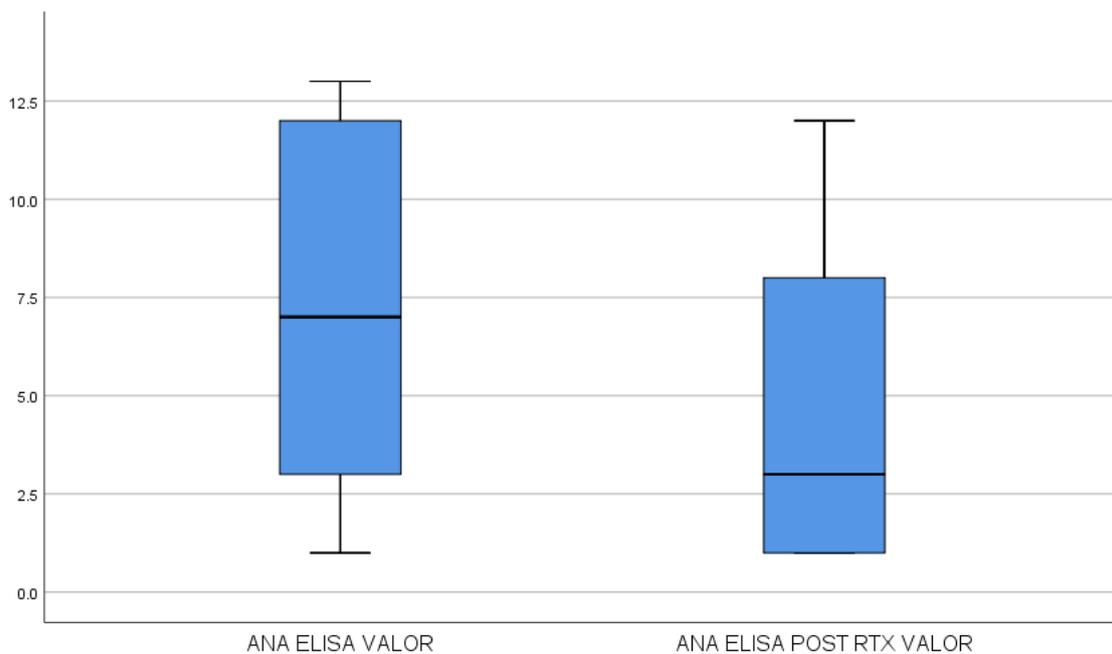
Proteinuria inicial de 40mg m2/sc, y al tercer mes de respuesta de tratamiento de 21 mg/m2/sc también se encontró una $p=0.037$ (fig2) solo en la evaluación de depuración de creatinina con una evaluación inicial de 94 ml min 1.73 m2sc, al tercer mes de 110 mm min 1.73 m2sc, no resulto estadísticamente significativo la TFG no cambio después del uso de Rituximab, pero hay que tomar en cuenta que la media de TFG era normal 94 ml min al momento de infundir Rituximab y la post-terapia también 110 ml min por lo que no se esperaba que se modificara.

Grafico 3. Valores de complemento pre y pos-tratamiento



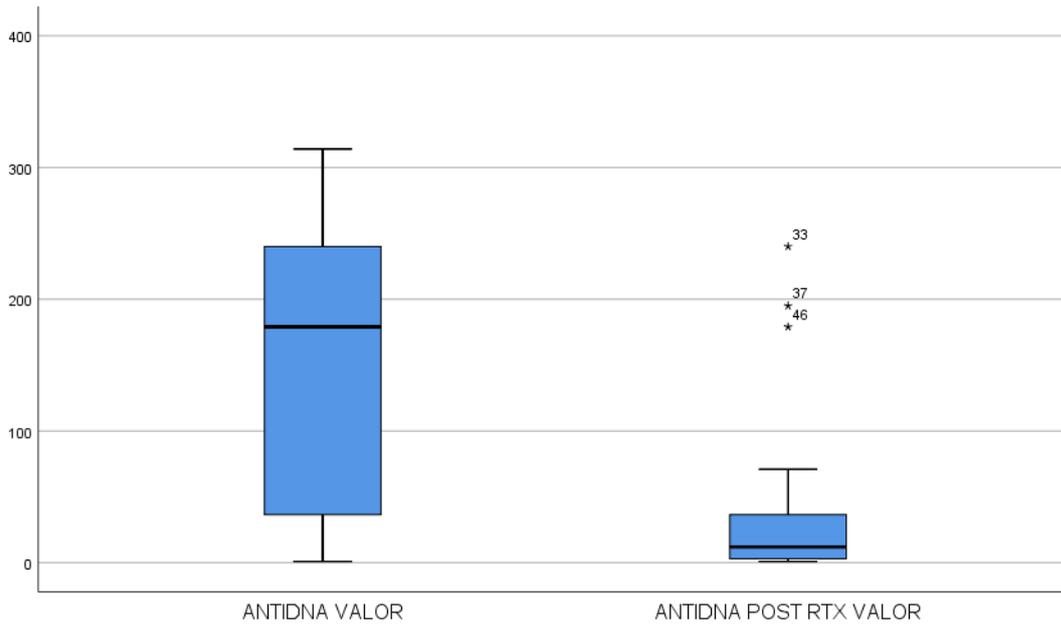
Los valores de complemento tanto C3 como C4 resultaron estadísticamente significativo en la cifra final con $p=0.000$.

Grafico 4. ANA Elisa pre y pos-tratamiento.



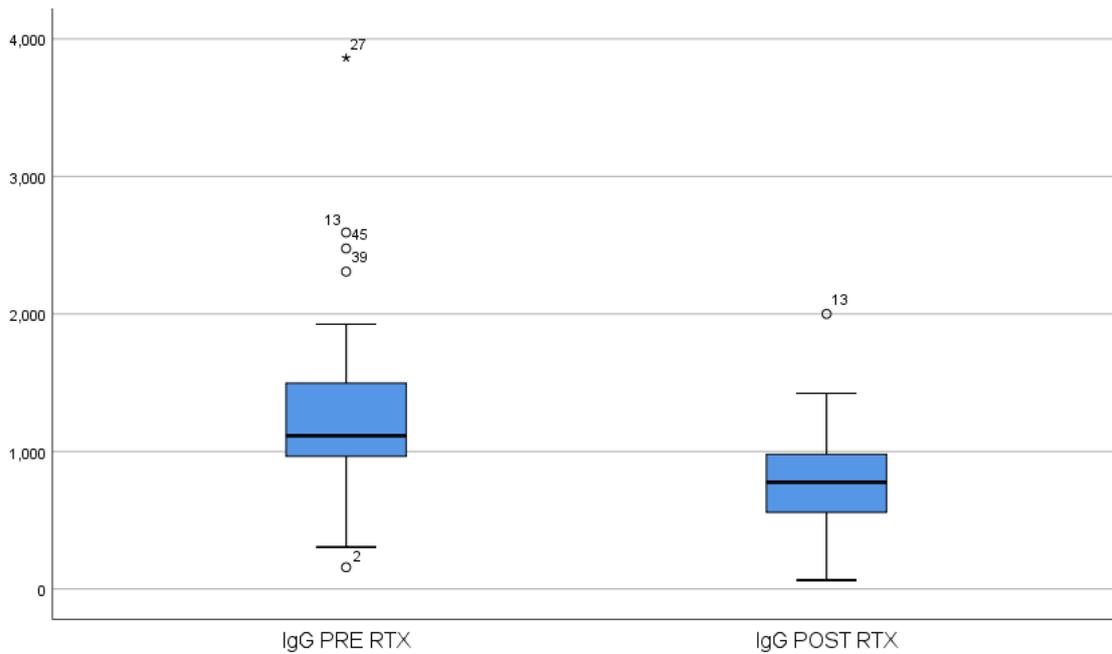
los ANA medidos por ELISA con $p=0.000$ estadísticamente significativa, al igual del anti DNA inicial con un $p= 0.000$

grafico 5. Anti DNA pre y pos-tratamiento



Los valores de la titulación de anti DNA para evaluar la mejoría del tratamiento con Rituximab se encontró $p= 0.000$ estadísticamente significativo

Grafico 6. Valores de Inmunoglobulinas pre y pos-tratamiento



Los efectos adversos la hipogammaglobulinemia resulto con $p= 0.000$ estadísticamente significativo como uno de los efectos a vigilar en el periodo posterior a la aplicación de Rituximab.

DISCUSION.

En nuestro estudio obtuvimos variables demográficas, clínicas y de laboratorio en pacientes pediátricos con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico. En la edad pediátrica representa alrededor del 15-20% según Leandro¹⁵, habitualmente es de presentación grave, predomina en el sexo femenino, reportamos 79% contra un 80% reportado por Deborah y cols ⁴³. Se presenta de manera predominante en la adolescencia, desde los 10 a los 16 años, la edad media de presentación en nuestro reporte fue de 11 años.

Las principales manifestaciones clínicas fue la enfermedad renal, en nuestro reporte represento un 87% similar a lo reportado en el estudio de Hiraki y cols ⁴⁴, seguido de la afección hematológica, la linfopenia se presentó de manera más frecuente, similar al estudio del grupo GLADEL⁴⁵. Respecto a la biopsia renal obtuvimos la clase IV como la más prevalente con un 45%, seguido de la clase V representando el 32%, difiriendo en cuanto a lo reportado por Hiraki y cols, reportan las clases III y IV con un 80%, la afección neurológica se presentó en un 36% y de acorde a lo reportado con Sibbit y cols ⁴⁶ que mencionan hasta un 65% de los pacientes desarrollan lupus neuropsiquiatrico, obtuvimos la cefalea como causa más común de lupus neuropsiquiatrico, en 5 pacientes(11%) presento convulsiones, siendo un dato de gravedad del paciente. De las manifestaciones cardiopulmonares, la serositis es una de las manifestaciones más graves y que pueden tener complicaciones potencialmente mortales como lo muestra el reporte de Beresford y cols ⁴⁷, reportamos 13 pacientes representando 28 % con afeccion pulmonar, 6 con serositis que represento el 13%, el 8% con hemorragia pulmonar y un paciente con tromboembolia pulmonar.

Un sello distintivo de lupus eritematoso sistémico es la producción de múltiples anticuerpos, el más común reportado en nuestros pacientes fueron los anticuerpos anti nucleares en 38 (98%) pacientes, similar a lo reportado por Jacob ²⁹. El patrón homogéneo con 49% obtuvimos como el tipo más prevalente.

La administración de Rituximab es una modalidad de terapia que se ha estudiado sobre todo en casos refractarios, o con actividad grave, la mayoría de estudios en donde se ha evaluado la eficacia y seguridad como en la revisión sistemática llevada a cabo por Madmoud y cols ⁵¹, en dicha evaluación se incluyeron 3 estudios multicentricos y 3 prospectivos siendo en total de 272 pacientes, en la cual solo dos grupos superaron nuestro estudio con 63 y 50 pacientes, nuestro estudio incluyo 47 pacientes

La terapia con Rituximab se ha empleado en caso refractarios y graves, los niveles de anti DNA en nuestro reporte, el valor inicial la media fue de 143 con una disminución en promedio de 36 al tercer mes, con una significancia estadística de $p=0.000$, que traduce disminución de los títulos de anti DNA. La mejoría de C3 con una media de 58 como valor inicial a 101 al tercer mes, y C4 de 8 a 14³⁶ similar al metanaalisis de Merrit y cols³⁶

La mejoría en la proteinuria de 40 mg/m²SC inicial a 21 mg/m²SC fue similar en cuanto a disminución de la proteinuria reportado por Rovin y cols.³⁷

SLEDAI es la escala que mide la actividad de la enfermedad, y la mejoría del paciente se evalúa con disminución del puntaje, obtuvimos un reporte con significancia estadística de $p=0.000$, al tercer mes, que traduce la mejoría en la actividad de la enfermedad, posterior a la infusión de Rituximab, similar a lo reportado por Terrier y col³⁸

Las principales indicaciones para inicio de terapia con Rituximab fue similar que el reporte de Madmoud, reportamos la afección renal en 87% como indicación principal, seguidas de otras afecciones graves como afección neuropsiquiátrica, hemorragia alveolar, afección hematológica y gastrointestinal.

Los eventos adversos que reportamos en nuestro estudio 24 pacientes(51%) contrastando con lo observado en el reporte de Madmoud y cols⁵¹, la afección aguda más grave que obtuvimos fue la anafilaxia en 3 pacientes(6%) seguido de afección urticarial en 2 (4%), los eventos adversos graves que obtuvimos fue la hipogammaglobulinemia se presentó en 19 pacientes (40%)^{52,53}

CONCLUSIONES.

1. La principal indicación de Rituximab en nuestro estudio fue afecciones graves, renal, neurológico, hemorragia alveolar y afecciones hematológicas graves.
2. La actividad de la enfermedad, fue uno de los indicadores para iniciar terapia con Rituximab, evidenciando a los 3 meses posterior, mejoría importante en la escala SLEDAI
3. La eficacia de Rituximab fue evaluado a los 3 meses, con mejoría en la proteinuria que fueron causa de indicación del mismo, pero también mejoría en la depuración de creatinina, recuperación en los valores bajos de complementos, mejoría en la titulación de anti- DNA.
4. El principal efecto adverso en nuestro estudio fue la hipogammaglobulinemia como efecto crónico en los pacientes, y fueron candidatos a administración mensual de inmunoglobulina humana.
5. Rituximab es un tratamiento con buena eficacia y perfil de seguridad, como tratamiento en las afecciones graves de Lupus eritematoso sistémico, por lo tanto, se puede recomendar como una opción de tratamiento
6. Al ser un estudio retrospectivo, contamos con ciertas limitantes, en razón a las distintas variables, que nos obligo a excluir a ciertos números de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pescovitz MD¹. Am J Transplant. 2006 May;6(5 Pt 1):859-66. Rituximab, an anti-cd20 monoclonal antibody: history and mechanism of action.
2. Goldblatt F¹, Isenberg DA. Handb Exp Pharmacol. 2008;(181):163-81. Anti-CD20 monoclonal antibody in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus.
3. Smith MR rituximan(monoclonal anti CD 20): mechanisms of action nand resistance. Oncogene. 2003 oct 20;2022(47);7359-68 (3)
4. ME Reff, K Carner, KS Chambers, PC Chinn, JE Leonard, R Raab, RA Newman, N Hannaand DR Anderson. Blood 1994 83:435-445; Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20 (1)
5. K.Tobinai,1 Y. Kobayashi,1 M. Narabayashi,1 M. Ogura,2 Y. Kagami,2 Y. Morishima,2 T. Ohtsu,3 T. Igarashi,3 Y. Sasaki,3 T. Kinoshita,4 T. Murate4 & Members of the IDEC-C2B8 Study Group. Annals of Oncology 9: 527-534. 1998. Feasibility and pharmacokinetic study of a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8, rituximab) in relapsed B-cell lymphoma (4)
6. Maloney DG, Grillolopez AJ, White CA, et al. Idec-C2b8 (rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy patients with relapsed low-grade non-Hodgkins lymphoma. Blood. 1997;90:2188–95. 5
7. Onrust SV, Lamb HM, Balfour JA. Rituximab. Drugs 1999;1:79-88. (6)
8. Reff ME, Carner K, Chambers KS. Depletion of B cells in vivo by chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. Blood 1994;83:435-45. (7)
9. Mathers S, Rickers A, Bommert K. Anti CD20 and B-cell receptor-mediated apoptosis: Evidence for shared intracellular signalling pathways. Cancer Res 2000;60:7170-6. (8)
10. Alas S, Bonavida B, Emmanoulides C. Potentiation of Fludarabine cytotoxicity on non Hodgkin´s lymphoma by pentoxiphylline and Rituximab. Anticancer Res 2000;20:2961-6. (9)
11. Bannerji R, Kitada S, Flinn IW. Apoptotic-regulatory and complement-protecting protein expression in chronic lymphocytic leukaemia:

- Relationship to in vivo Rituximab resistance. *J Clin Oncol* 2003;21:1466-71. (10)
12. MABTHERA. ROCHE, S.A. DE C.V., PRODUCTOS DIVISIÓN FARMACÉUTICA 11
13. Sfikakis PP, Boletis JN, Lionaki S et al. (2005) Remission of proliferative lupus nephritis following B cell depletion therapy is preceded by down-regulation of the T cell costimulatory molecule CD40 ligand: an open-label trial. *Arthritis Rheum* 52, 501–13. 12
14. Gunnarsson I, Sundelin B, Jonsdottir T et al. (2007) Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 56, 1263–72. 13
15. Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC et al. (2005) B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. *Rheumatology (Oxford)* 44, 1542–5. 14
16. Marks SD, Patey S, Brogan PA et al. (2005) B lymphocyte depletion therapy in children with refractory systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 52, 3168–74. 15
17. Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotte O et al. (2005) Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 64, 913–20. 16
18. Roccatello D, Sciascia S, Rossi D et al. (2011) Intensive short-term treatment with rituximab, cyclophosphamide and methylprednisolone pulses induces remission in severe cases of SLE with nephritis and avoids further immunosuppressive maintenance therapy. *Nephrol Dial Transplant* 26, 3987–92. 17
19. Su GX, Wu FQ, Wang F, Zhou ZX, Huang XL, Lu J. Rituximab therapy for severe pediatric systemic lupus erythematosus. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2012;50:697-704 (in Chinese). 11
20. Mahmoud et al Efficacy and Safety of Rituximab in the Management of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review (*J Pediatr* 2017;187:213-9). 12

21. McCurdy DK, Lehman TJ, Bernstein B, Hanson V, King KK, Nadorra R, Landing BH (1992) Lupus nephritis: prognostic factors in children. *Pediatrics* 89:240–246 13
22. Obioma Nwobi & Carolyn L. Abitbol & Jayanthi Chandar & Wacharee Seeherunvong & Gastón Zilleruelo *Pediatr Nephrol* (2008) 23:413–419
Rituximab therapy for juvenile-onset systemic lupus erythematosus 14
23. Katsiari CG, Liossis SN, Sfikakis PP (2010) The pathophysiologic role of monocytes and macrophages in systemic lupus erythematosus: a reappraisal. *Semin Arthritis Rheum* 39, 491–503. 15
24. Fransen JH, van der Vlag J, Ruben J et al. (2010) The role of dendritic cells in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 12, 207. 16
25. Scheinecker C, Bonelli M, Smolen JS (2010) Pathogenetic aspects of systemic lupus erythematosus with an emphasis on regulatory T cells. *J Autoimmun* 35, 269–75. 17
26. Kim WU, Sreih A, Bucala R (2009) Toll-like receptors in systemic lupus erythematosus; prospects for therapeutic intervention. *Autoimmun Rev* 8, 204–8. 18
27. Taher TE, Muhammad HA, Rahim A et al. (2013) Aberrant B-lymphocyte responses in lupus: inherent or induced and potential therapeutic targets. *Eur J Clin Invest* 43, 866–80. 19
28. Jacob N, Stohl W (2010) Autoantibody-dependent and autoantibody-independent roles for B cells in systemic lupus erythematosus: past, present, and future. *Autoimmunity* 43, 84–97. 20
29. Celhar T, Magalhães R, Fairhurst AM (2012) TLR7 and TLR9 in SLE: when sensing self goes wrong. *Immunol Res* 53, 58–77. 21
30. Blair PA, Noreña LY, Flores-Borja F et al. (2010) CD19(+) CD24(hi)CD38(hi) B cells exhibit regulatory capacity in healthy individuals but are functionally impaired in systemic Lupus Erythematosus patients. *Immunity* 32, 129–40. 22
31. Mok CC (2010) Update on emerging drug therapies for systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Emerg Drugs* 15, 53–70. 23
32. Cobo-Ibáñez T, Loza-Santamaría E, Pego-Reigosa JM, et al. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of non-renal systemic lupus

- erythematosus: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2014;44:175–85. 24
33. Lan L, Han F, Chen JH. Efficacy and safety of rituximab therapy for systemic lupus erythematosus: a systematic review and metaanalysis. *J Zhejiang Univ Sci B* 2012;13:731–44. 25
34. Hickman RA, Hira-Kazal R, Yee CS, et al. The efficacy and safety of rituximab in a chart review study of 15 patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2015;34:263–71. 26
35. Du, F. H., Mills, E. A. & Mao-Draayer, Y. Nextgeneration anti-CD20 monoclonal antibodies in autoimmune disease treatment. *Auto Immun. Highlights* 8, 12 (2017). 27
36. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ et al. (2010) Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, doubleblind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum* 62, 222–33. 28
37. Rovin BH, Furie R, Latinis K et al. (2012) Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 64, 1215–26. 29
38. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P et al. (2010) Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French AutoImmunity and Rituximab registry. *Arthritis Rheum* 62, 2458–66. 30
39. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd et al. (2013) Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis* 72, 1496–502. 31
40. Gheuens S, W€uthrich C, Korolnik IJ (2013) Progressive multifocal leukoencephalopathy: why gray and white matter. *Annu Rev Pathol* 8, 189–215. 32
41. Rituxan (rituximab). U.S. Food and Drug Administration Web site. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm150747.htm>. Updated June 19, 2009. Accessed December 21, 2013. 33

42. Molloy ES (2011) PML and rheumatology: the contribution of disease and drugs. *Cleve Clin J Med* 78 (Suppl. 2), S28–32. 34
43. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, Hebert D, Harvey E, Silverman ED. Características clínicas y de laboratorio y resultados a largo plazo del lupus eritematoso sistémico pediátrico: un estudio longitudinal. *J Pediatr*. Abril de 2008; 152 (4): 550-6.
44. - Ramírez Gómez LA, Uribe Uribe O, Osio Uribe O, Grisales Romero H. Lupus eritematoso sistémico infantil en América Latina. La experiencia GLADEL en 230 niños. *Lupus*. Junio de 2008; 17 (6): 596-604.
45. Sibbitt WL Jr, Brandt JR, Johnson CR, Maldonado ME. La incidencia y prevalencia de síndromes neuropsiquiátricos en el lupus eritematoso sistémico de inicio pediátrico. *J Rheumatol*. Julio de 2002; 29 (7): 1536-42.
46. Appenzeller S, Cendes F, Costallat LT. Convulsiones epilépticas en lupus eritematoso sistémico. *Neurología*. 23 de noviembre de 2004; 63 (10): 1808-12.
47. Beresford MW, Cleary AG, Sills JA, Couriel J. Compromiso cardiopulmonar en el lupus eritematoso sistémico juvenil. *Lupus*. 2005; 14 (2): 152-8.
48. Jurencák R, Fritzler M, Tyrrell P, Hiraki L. E. Autoanticuerpos en lupus eritematoso sistémico pediátrico: agrupación étnica, análisis de conglomerados y correlaciones clínicas. *J Rheumatol*. Febrero de 2009; 36 (2): 416-21.
49. Uribe AG ¹ , Vilá LM , McGwin G Jr , Sánchez ML . La medida de actividad del lupus sistémico revisada, el índice de actividad de la enfermedad del lupus eritematoso sistémico mexicano (SLEDAI) y un SLEDAI -2K modificado son instrumentos adecuados para medir la actividad de la enfermedad en el lupus eritematoso sistémico. *J Rheumatol*. Octubre de 2004; 31 (10): 1934-40.
50. Mahmoud I ¹ , Jellouli M ² , Boukhris I ³ , Charfi R. Eficacia y seguridad de rituximab en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico pediátrico : una revisión sistemática. *J Pediatr*. Ago 2017; 187: 213-219.e2. doi: 10.1016 / j.jpeds.2017.05.002.
51. Díaz-Lagares C, Pérez-Alvarez R, García-Hernández FJ, Ayala-Gutiérrez MM, et al. Rates of, and risk factors for, severe infections in patients with systemic autoimmune diseases receiving biological agents off-label. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R112.
52. Fernández-Nebro A, de la Fuente JL, Carreño L, Izquierdo MG, Tomero E, Rúa-Figueroa I, et al. Multicenter longitudinal study of B-lymphocyte depletion in refractory systemic lupus erythematosus: the LESIMAB study. *Lupus* 2012;21:1063-76.

53. Watson L, Beresford MW, Maynes C, Pikington C, Marcas SD, Glackin Y, The indications, efficacy and adverse events of rituximab in a large cohort of patients with juvenile-onset LES. *Lupus* 2015 Jan;24(1):10-7
54. Tullus K, Marks SD. Indications for use and safety of Rituximab in childhood renal diseases. *Pediatr Nephrol* 2013 Jul; 28(7): 1001-9
55. Brunner, Feldman, Bombardier, Silverman. Sensitivity of the systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, British Isles Lupus Assessment Group Index, and Systemic Lupus Activity Measure in the evaluation of clinical change in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999 Jul;42 (7):1354-60
56. Obioma Nwobi, Carolyn L, Abitbol, Jayanthi Chandar, Wacharee Seeherunvong, Gaston Zilleruelo. Rituximab therapy for juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol* 2008 23: 413-419

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

IDENTIFICACION: CASO No _____

EDAD	SEXO
PESO: KG	TALLA: CM
FECHA INICIO SINTOMAS:	FECHA DIAGNOSTICO:
1er dosis: 2da dosis:	SLEDAI:

LUPUS CUTANEO AGUDO	<ol style="list-style-type: none"> 1. RASH MALAR LUDICO 2. LUPUS BULOSO 3. NECROLISIS EPIDERMICA TOXICA (VARIANTE) 4. RASH LUPICO MACULOPAPULAR 5. RASH LUPICO FOTOSENSIBLE <p>LUPUS CUTANEO SUBAGUDO</p>
LUPUS CUTANEO CRONICO	<ol style="list-style-type: none"> 1. RASH DISCOIDE CLASICO 2. LUPUS HIPERTROFICO 3. PANICULITIS LUPICA 4. LUPUS MUCOSO 5. LUPUS ERITEMATOS OTUMIDUS 6. SABAÑONES LUPICOS 7. OVERLAP ENTRE LUPUS DISCOIDE Y LIQUEN PLANO
ULCERAS ORALES/NASALES	<ol style="list-style-type: none"> 1. PALADAR, BOCA, LENGUA 2. NARIZ
ALOPECIA NO CICATRICAL	<ol style="list-style-type: none"> 1. ADELGAZAMIENTO DIFUSO 2. FRAGILIDAD CAPILAR CON PELOS ROTOS VISIBLES
SINOVITIS	<ol style="list-style-type: none"> 1. INFLAMACION DE 2 O MAS ARTICULACIONES 2. ARTRALGIAS CON 2 O MAS ARTICULACIONES
SEROSITIS	<ol style="list-style-type: none"> 1. DOLOR PLEURITICO 2. DOLOR PERICARDICO
NEFROPATIA LUPICA	<ol style="list-style-type: none"> 1. INDICE ALBUMINA/CREATININA EN ORINA EQUIVALENTE A MAS DE 500 MG/24 HRS

	2.- HIPOGAMMAGLOBULINEMIA	SI	NO
	3.- URTICARIA	SI	NO
	4.- ANAFILAXIA	SI	NO