

Original

Eficacia y tolerabilidad de rituximab en el tratamiento de pacientes con rhusus

Lilia Andrade-Ortega*, Fedra Irazoque-Palazuelos, Sandra Muñoz-López
y Victor Manuel Rosales-Don Pablo

Servicio de Reumatología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, México D.F., México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 12 de agosto de 2012

Aceptado el 15 de octubre de 2012

On-line el 15 de febrero de 2013

Palabras clave:

Rhusus
Tratamiento
Rituximab

R E S U M E N

El rhusus es una entidad poco común en la que se superponen datos de lupus eritematoso generalizado y artritis reumatoide, predominando con frecuencia las manifestaciones articulares. En muchos casos el tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad no biológicos es insatisfactorio, por lo que se ha intentado el uso de inmunosupresores y fármacos biológicos.

Se realizó un estudio prospectivo y abierto para evaluar la eficacia y la tolerabilidad de rituximab en pacientes con rhusus. El objetivo principal fue el cambio en el DAS28 a los 6 meses; fueron objetivos secundarios el cambio en MEX-SLEDAI a los 6 meses, el cambio en DAS28 y MEX-SLEDAI durante el seguimiento, el requerimiento de esteroides y el registro de eventos adversos.

Se incluyó a 9 pacientes, todas mujeres, con edad promedio de 43 años y tiempo de evolución de 10 años. Se observó un descenso en la puntuación basal de DAS28 de 5,73 a 3,02 a los 6 meses ($p < 0,001$). La mejoría en el DAS28 se mantuvo durante el periodo de seguimiento. A los 6 meses, 3 pacientes presentaban remisión por DAS28 y 3 actividad baja. La calificación de MEX-SLEDAI disminuyó de 5 puntos a nivel basal a 1,22 a los 6 meses ($p < 0,001$) y mantuvo esta mejoría. Se observó una correlación negativa entre la mejoría clínica y los niveles de anti-CCP ($r = -0,794$; $p = 0,011$). La dosis de prednisona disminuyó de 11,66 mg/día basal a 0,55 y 1,11 mg/día a los 12 y 24 meses, respectivamente. En general, el tratamiento con rituximab fue bien tolerado durante el estudio.

En los pacientes de nuestro estudio, el tratamiento con rituximab mostró ser eficaz tanto en las manifestaciones articulares, con reducción significativa del DAS28, como en otras manifestaciones de lupus, con mejoría del MEX-SLEDAI. Consideramos que esta puede ser una buena opción terapéutica para pacientes con rhusus.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Efficacy and tolerability of rituximab in patients with rhusus

A B S T R A C T

Rhusus is an infrequent disease in which an overlap between lupus eritematosus and rheumatoid arthritis exists. Joint manifestations are prominent and treatment with non biological DMARDs is not always satisfactory, so immunosuppressors and biological agents have been tried.

A prospective, open clinical study was done to evaluate efficacy and tolerability of rituximab in patients with Rhusus. The main objective was a change in DAS28 at 6 months and secondary objectives were a change in MEX-SLEDAI at 6 months, change in DAS28 and MEX-SLEDAI during follow up, steroid requirements and detection of adverse events.

We included 9 women with a mean age of 43 years and disease duration of 10 years. A significant reduction in DAS28 was observed (from 5.73 at baseline to 3.02 at 6 months, $P < .001$). Improvement in DAS28 was maintained during follow up. At 6 months, 3 patients were in remission and 3 had low disease activity. MEX-SLEDAI diminished from 5 points at baseline to 1.22 at 6 months ($P < .001$). There was a negative correlation between clinical improvement and anti-CCP levels ($r = -0,794$, $P = .011$). Mean prednisone dose was reduced from 11.66 mg/day at baseline to 0.55 and 1.11 mg/day at 12 and 24 months. Treatment was well tolerated.

In this study rituximab was effective not only for joint affection but also for other manifestations of the disease. We consider that this biological agent can be a good therapeutic option for patients with rhusus.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Rhusus
Treatment
Rituximab

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: liliaandrade@prodigy.net.mx (L. Andrade-Ortega).

Introducción

El rhus se ha definido como la superposición de lupus eritematoso generalizado (LES) y artritis reumatoide (AR). Es una entidad muy poco frecuente, ya que existen menos de 150 casos publicados en la literatura. En un estudio epidemiológico se observó que su prevalencia es de alrededor del 0,09%¹. A pesar de que algunos autores sostienen que el rhus representa un subgrupo de LES con manifestaciones articulares predominantes y características, las evidencias tanto clínicas como serológicas parecen suficientes para apoyar que se trata de un síndrome de superposición definido².

En la mayoría de los casos descritos de rhus el cuadro clínico inicia como una poliartritis simétrica y erosiva con factor reumatoide y/o anticuerpos antipéptido de citrulina (anti-CCP) positivos que permite clasificarlo como AR. A estos datos se agregan manifestaciones clínicas de LES y anticuerpos específicos para el mismo (anti-ADNs y/o anti-Sm). Además de la artropatía, las manifestaciones más comunes de lupus son de tipo mucocutáneo, hematológico y serositis; es infrecuente el compromiso renal o del sistema nervioso central. La artropatía suele ser la manifestación predominante en estos pacientes, con datos clínicos de inflamación, deformidades y erosiones características de AR e incluso formación de nódulos reumatoides^{1,3-5}.

En muchos de los casos descritos no existe buena respuesta a fármacos modificadores de la enfermedad no biológicos (FARME) y se ha intentado el tratamiento con inmunosupresores (azatioprina, micofenolato de mofetilo) e incluso con fármacos biológicos (abatacept)^{2,6}.

A pesar de la eficacia indudable de los fármacos antifactor de necrosis tumoral en los pacientes con AR, la experiencia previa en pacientes con LES, en los que se ha demostrado poca eficacia e incluso en algunos casos un empeoramiento de los síntomas, hace poco factible intentar el uso de estos medicamentos en los enfermos con rhus⁷⁻⁹.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la molécula CD20 de los linfocitos B que ha demostrado en forma extensa ser eficaz en el tratamiento de la AR^{10,11}. Además, aunque los reportes recientes de estudios clínicos controlados no han dado los resultados esperados¹²⁻¹⁴, existen múltiples reportes en la literatura de tratamiento exitoso con rituximab en pacientes con LES y diferentes tipos de manifestaciones, principalmente hematológicas, renales e incluso de sistema nervioso central¹⁵⁻¹⁷. No existe en la literatura en este momento ningún reporte específico respecto a la respuesta en manifestaciones articulares, aunque seguramente muchos de estos pacientes las presentaban.

El objetivo de este trabajo fue investigar la eficacia y la tolerabilidad de rituximab en un grupo de pacientes con rhus.

Pacientes y métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio prospectivo y abierto para evaluar la eficacia de rituximab en pacientes con diagnóstico de rhus. El objetivo principal fue el cambio en el DAS28 a los 6 meses (definiendo mejoría como una disminución de por lo menos 0,6¹⁸). Fueron objetivos secundarios el cambio en el MEX-SLEDAI a los 6 meses, durante el seguimiento y hasta el final de la evaluación, el cambio en el DAS28 durante el seguimiento y al final de la evaluación y el requerimiento de esteroides, así como el registro de eventos adversos durante el estudio. Se incluyó para el análisis sólo a los pacientes que hubieran cumplido por lo menos 24 meses de seguimiento.

Se registraron los datos demográficos, las características clínicas de la enfermedad y los criterios de clasificación para el LES y la AR, así como los datos de evolución y la respuesta previa a

diferentes tratamientos. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado para recibir el tratamiento.

Tratamiento

Los pacientes recibieron rituximab 1 g en infusión intravenosa para 4 h, previa premedicación con hidroxicina, paracetamol y dexametasona 8 mg por vía intravenosa los días 1 y 15 del estudio, con ciclos posteriores cada 9 a 12 meses, dependiendo de la actividad clínica evaluada por DAS28¹⁸. Los FARME no biológicos (metotrexato, leflunomida, azulfidina), así como los inmunosupresores (azatioprina, micofenolato de mofetilo, ciclofosfamida) fueron suspendidos un mes previo al inicio del estudio. Se permitió el uso concomitante de dosis bajas de esteroides (máximo 15 mg de prednisona/día o su equivalente), así como de hidroclo-roquina, antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos, así como terapia adyuvante (hipolipemiantes, antihipertensivos, etc.).

Sujetos de estudio

La población en estudio consistió en pacientes consecutivos mayores de 18 años, con diagnóstico de rhus según los criterios propuestos por Simon et al.^{3,19}: poliartritis simétrica, erosiva, signos y síntomas de LES y anticuerpos anti-ADNs y/o anti-Sm y enfermedad articular con actividad moderada a severa, definida como DAS28 $\geq 3,2$ ¹⁸. Para los pacientes en edad fértil, se empleó un anticonceptivo confiable. En todos los pacientes se realizó escrutinio de tuberculosis y perfil viral de hepatitis previo al tratamiento. Los criterios de exclusión consistieron en la presencia de embarazo o lactancia, antecedente de hepatitis, necesidad de uso de otro inmunosupresor o FARME en forma concomitante (excepto antimaláricos) o infección activa al inicio del estudio.

Evaluaciones

Los pacientes fueron evaluados en forma trimestral durante todo el seguimiento. En cada visita se interrogó acerca de los síntomas sugestivos de actividad, se realizó una exploración física completa por un reumatólogo y se determinó el puntaje de DAS28 y MEX-SLEDAI, registrando también medicamentos concomitantes y presencia de eventos adversos en forma intencionada. Además se realizaron estudios de laboratorio de rutina que incluyeron biometría hemática completa con diferencial, y recuento de plaquetas, química sanguínea, examen general de orina, depuración de creatinina, albúmina en orina de 24 h, reactantes de fase aguda (velocidad de eritrosedimentación, proteína C reactiva) y niveles de C3 y C4.

Análisis estadístico

Se empleó estadística descriptiva, prueba exacta de Fisher para variables cualitativas y t de Student para las cuantitativas. La comparación de diferencias se realizó con la prueba de rangos de Wilcoxon. Se empleó el programa SPSS versión 15 en español.

Resultados

Características de los sujetos de estudio: se incluyó a 9 pacientes, todas fueron mujeres, con una media de edad de 43 años (rango de 38-57 años) y un tiempo de evolución de la enfermedad de 10,03 años (rango 1,8-22 años). En 6 pacientes el diagnóstico inicial fue AR y precedió a las manifestaciones de LES en 2,5 años como promedio; solo en 3 pacientes fue el LES el diagnóstico inicial. En la tabla 1 se describen los datos demográficos, las características clínicas y serológicas, y el tratamiento previo de las pacientes incluidas, así como los criterios con los que se hizo el diagnóstico de rhus.

Tabla 1
Características clínicas y serológicas de los pacientes

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Total
Edad, años	43	38	39	52	43	57	36	42	38	43 (38-57)
Sexo, F/M	F	F	F	F	F	F	F	F	F	9 (100%)
Años diagnóstico	18	22	12	5	10	13	6	1,8	2,5	10,03 (1,8-22)
Artritis	+	+	+	+	+	+	+	+	+	9 (100%)
Fotosensibilidad	+	+			+	+	+	+		6 (66,6%)
Eritema malar	+	+	+	+	+	+	+	+		8 (88,8%)
Úlceras orales	+		+		+	+	+	+	+	7 (77,7%)
Lupus discoide					+					1 (11,1%)
Serositis				+						1 (11,1%)
Renal		III	IIa		V		II			4 (44,4%)
Neurológico										0
Hematológico			L-L	L-L	L-L-T		L-L	L-L	L-L	6 (66,6%)
VSG/PCR +	+	+	+	+	+	+	+	+	+	9 (100%)
FR	72	410	752	681	-	212	74	4560	120	8 (88,8%)
Anti-CCP	172	197	68	433	1260	311	-	300	224	8 (88,8%)
AAN	HD	MG	HD	HD	HD	HD	HD	HD	LP	9 (100%)
Anti-ADNs		+	+		+	+			+	5 (55,5%)
Erosiones Rx	+	+	+	+		+	+	+	+	8 (88,8%)
Criterios										
AR	+	+	+	+	+	+	+	+	+	9 (100%)
LES	+	+	+	+	+	+	+	+	+	9 (100%)
Tratamiento previo										
Esteroides	+	+	+	+	+	+	+	+	+	9 (100%)
Antimaláricos	+		+	+	+	+	+	+		7 (77,7%)
Metotrexato	+	+	+	+		+	+	+	+	8 (88,8%)
Azulfidina		+	+	+		+	+	+	+	7 (77,7%)
Azatioprina	+		+				+			3 (33,3%)
Ciclofosfamida					+					1 (11,1%)
Micofenolato	+					+				2 (22,2%)

AAN: anticuerpos antinucleares; anti-ADNs: anticuerpos anti-ADN de doble cadena; anti-CCP: anticuerpos antipéptido de citrulina; AR: artritis reumatoide; F: femenino; FR: factor reumatoide; HD: homogéneo difuso; LES: lupus eritematoso sistémico; L-L: leucolinfopenia; L-L-T: leucolinfopenia y trombocitopenia; LP: lineal periférico; M: masculino; MG: moteado grueso.

Debe mencionarse que en todas las pacientes se empleó previamente tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, esteroides en dosis medias o bajas y FARME no biológicos en monoterapia o terapia combinada sin éxito.

Eficacia clínica: se observó buena respuesta clínica, con descenso en la puntuación basal de DAS28 de 5,73 a 4,13 a los 3 meses y a 3,02 a los 6 meses, cambio estadísticamente significativo ($p < 0,001$). La mejoría en el DAS28 se mantuvo durante el periodo de seguimiento, con calificación DAS 28 de 3,04 a los 12 meses y 2,52 a los 24 meses, como lo muestra la figura 1. A los 6 meses 3, pacientes presentaban remisión por DAS28 y 3 actividad baja. La figura 2 muestra el porcentaje de pacientes con actividad alta, moderada, baja o remisión por DAS28 en forma basal y a los 6, 12 y 24 meses de seguimiento.

Respecto a la calificación de MEX-SLEDAI, esta disminuyó de 5 puntos a nivel basal a 2,56 a los 3 meses y 1,22 a los 6 meses ($p < 0,001$) y mantuvo esta mejoría a los 12 (0,78) y 24 (0,22) meses (fig. 3). Como ya se mencionó, la decisión de aplicar un segundo tratamiento de rituximab dependió de la actividad clínica. En 8 pacientes se observó un incremento en la actividad por DAS28 entre los 9 y 12 meses, por lo que se administró un segundo tratamiento de rituximab; solo en una paciente este fue necesario hasta los 15 meses. Al realizar un análisis multivariado, encontramos una correlación negativa entre la mejoría clínica evaluada por DAS28 a los 12 meses y los niveles de anti-CCP ($r = -0,794$, $p = 0,011$).

Una medida indirecta de eficacia clínica del tratamiento es la capacidad para disminuir la dosis de esteroide y/o discontinuarla durante el estudio. La dosis basal de prednisona en nuestro grupo de pacientes fue de 11,66 mg de prednisona/día y logró disminuirse en forma progresiva a 4,72 mg a los 6 meses y a 0,55 y 1,11 mg/día a los

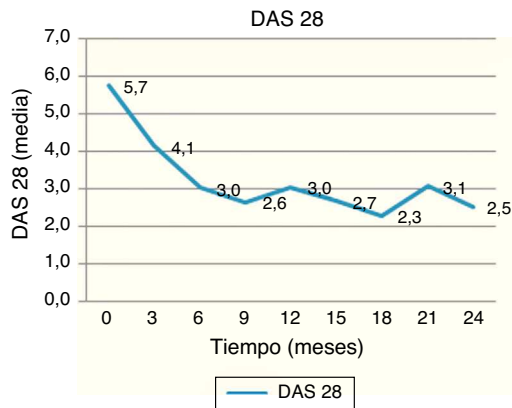


Figura 1. Cambio en el DAS28.

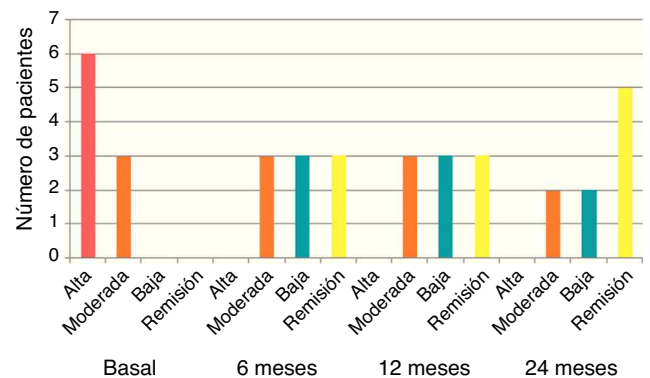


Figura 2. Actividad según la calificación DAS28.

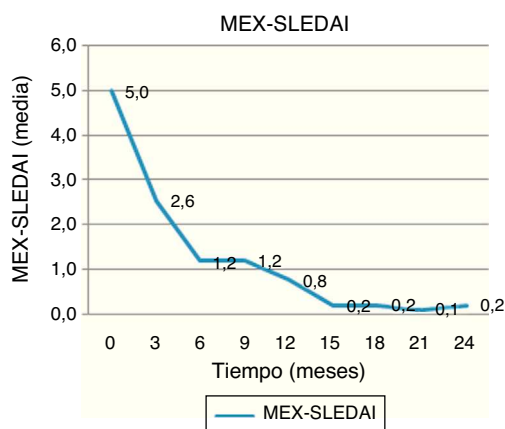


Figura 3. Cambio en el MEX-SLEDAI.

12 y 24 meses, respectivamente. La gran mayoría de los pacientes⁶ no requirió esteroides por vía oral desde los 12 meses de tratamiento (fig. 4).

Aspectos de seguridad: en general, el tratamiento con rituximab fue bien tolerado durante el estudio. Los eventos adversos se dividieron como reacciones inmediatas a la infusión, eventos infecciosos y eventos adversos serios. Ocurrieron 3 reacciones adversas en 2 pacientes durante la infusión de rituximab, que consistieron en eritema y prurito, cediendo en todas las ocasiones al suspender temporalmente la infusión y administrar esteroides y antihistamínicos por vía intravenosa. Ocurrieron 9 eventos infecciosos no serios en 6 pacientes, principalmente infecciones de las vías urinarias bajas (6 casos) e infección de las vías respiratorias altas (3 eventos), en ambos casos no complicados. Solo una paciente cursó con un evento de neumonía que se consideró serio por requerir manejo hospitalario, con adecuada recuperación clínica. No se presentaron muertes, neoplasias o infecciones oportunistas durante el periodo de seguimiento.

Discusión

En los pacientes de nuestro estudio el tratamiento con rituximab mostró ser eficaz tanto en las manifestaciones articulares, con reducción significativa del DAS28, como en otras manifestaciones de lupus, con mejoría del MEX-SLEDAI. La respuesta clínica fue evidente a los 6 meses; sin embargo, comenzó a ser manifiesta desde los 3 meses de evaluación y se mantuvo en todos los pacientes

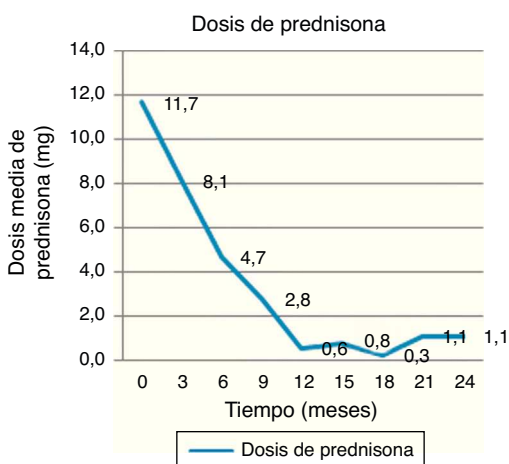


Figura 4. Reducción en la dosis de prednisona.

durante la fase de seguimiento con los ciclos repetidos de tratamiento en el momento en que se evidenció reactivación clínica.

Por lo general, las manifestaciones articulares en los pacientes con LES suelen responder en forma satisfactoria a FARME no biológicos o esteroides en dosis bajas; sin embargo, en los pacientes con rhusus un gran porcentaje de los casos no tiene buena respuesta, presentando en muchos casos artropatía poliarticular con daño estructural progresivo^{3,4,6,20,21}. Dentro de las diferentes opciones de terapia biológica, el bloqueo de anti-CD20 con rituximab puede ser una buena elección. Existen múltiples reportes de series de casos que han demostrado la eficacia de este medicamento en pacientes con diversas manifestaciones de lupus¹⁵. En un metaanálisis reciente publicado por Ramos-Cassals se realizó una revisión sistemática de 188 pacientes con lupus tratados con rituximab entre 2002 y 2007, encontrando que la terapia fue eficaz en el 91% de los casos¹⁶. De los pocos estudios controlados y aleatorizados que existen a la fecha, en el estudio EXPLORER, que incluyó a 257 pacientes con lupus con actividad moderada a severa, no se observó diferencia significativa en el porcentaje de pacientes que alcanzaron respuesta importante (1,24 vs. 15,9) o parcial (17,2 vs. 12,5) en los grupos tratados con rituximab o placebo, respectivamente^{12,13}. Un resultado semejante se observó en el estudio LUNAR, que incluyó a 144 pacientes con nefritis lúpica III o IV y en el que tampoco pudo demostrarse una diferencia significativa entre rituximab y placebo¹⁴. Sin embargo, es importante mencionar que, en ambos estudios, la respuesta con rituximab pareció mejor en los grupos minoritarios y que además debe considerarse que en ambos estudios los pacientes recibían el tratamiento estándar del lupus, lo que dificulta detectar diferencia entre ambos grupos. Nosotros reportamos en 2010 un estudio abierto en pacientes con lupus y que recibieron ciclofosfamida o rituximab. Los resultados favorecieron a rituximab y, aunque todos los pacientes tenían manifestaciones graves de la enfermedad como criterio para ser incluidos, un porcentaje significativo tenía manifestaciones articulares, que mejoraron²².

Recientemente se publicaron los resultados del registro francés de pacientes con lupus tratados con rituximab. Los autores observaron una adecuada respuesta clínica en alrededor del 80% de los pacientes; específicamente, ocurrió mejoría de las manifestaciones articulares en el 72%¹⁷. En la actualidad, se desarrollan otros estudios clínicos controlados multicéntricos en pacientes con diferentes manifestaciones de lupus, como el estudio RING, que evaluará la eficacia de rituximab para lograr remisión en la nefritis lúpica y cuyos resultados sin duda serán de gran valor para definir cada vez mejor la utilidad de este fármaco biológico²³.

En los pacientes con rhusus, si bien coexisten manifestaciones de ambas afecciones, lupus y AR, es característico el predominio durante la evolución de las manifestaciones articulares, que suelen dominar el cuadro clínico de la enfermedad, en ocasiones con manifestaciones mucocutáneas y con mucho menos frecuencia manifestaciones renales, hematológicas serias o del sistema nervioso^{1,3-5}. Esto no fue diferente en nuestros pacientes, en los que la expresión de difícil manejo era la articular, con manifestaciones generales o mucocutáneas asociadas que explican calificaciones bajas de MEX-SLEDAI, que sin embargo, mejoraron durante el curso del estudio.

Se ha descrito también relación entre la severidad de las manifestaciones articulares en los pacientes con rhusus y la positividad a anticuerpos anti-CCP^{5,24-26}, de ahí que la correlación negativa que encontramos entre los títulos de estos anticuerpos y la respuesta clínica sea del todo explicable.

Sin dejar de reconocer las limitaciones de nuestro trabajo, que incluyó un número pequeño de pacientes con rhusus, lo que se debe a la muy baja prevalencia de esta entidad¹ y a que se trata de un estudio abierto no controlado, consideramos que los resultados obtenidos son alentadores y, hasta cierto punto, esperados, si

consideramos la experiencia previa, que es muy amplia, en el tratamiento con rituximab de pacientes con AR y los reportes de mejoría en muy diversas manifestaciones de LES, que colocan al rituximab como un medicamento muy adecuado para el manejo de pacientes con rhusus e incluso con lupus y manifestaciones articulares prominentes.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Andrade-Ortega: conferencista para Roche, Bristol, Pfizer, Merck.

Irazoque-Palazuelos: Advisory board y/o conferencista para Roche, Bristol, Pfizer, Janssen, Merck.

Muñoz-López: conferencista para Sanofi, Pfizer.

Rosales-Don Pablo. Conferencista para Pfizer.

Bibliografía

- Panush RS, Edwards NL, Longley S, Webster E. Rhusus syndrome. *Arch Intern Med.* 1988;148:1633–6.
- Amezcu-Guerra LM. Overlap between systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: is real or just an illusion? *J Rheumatol.* 2009;36:4–6.
- Simon JA, Granados J, Cabiedes J, Ruiz Morales J, Alcocer-Varela J. Clinical and immunogenetic characterization of Mexican patients with rhusus. *Lupus.* 2002;11:287–92.
- Fernandez A, Quintana G, Rondon F, Restrepo JF, Sanchez A, Matteson EL, et al. Lupus arthropathy: a case series of patients with rhusus. *Clin Rheumatol.* 2006;25:164–7.
- Amezcu-Guerra LM, Spingall R, Marquez-Velasco R, Gómez-García L, Vargas A, Bojail R. Presence of antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients with «rhusus»: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther.* 2006;8R144.
- Benavente EP, Paira SO. Rhusus: descripción de 4 casos. *Reumatol Clin.* 2011;7:333–5.
- Zhu LJ, Yang X, Yu XQ. Anti-TNF-alpha therapies in systemic lupus erythematosus. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:465898.
- Aringer M, Housiau F, Gordon C, Graninger WB, Völl RE, Rath E, et al. Adverse events and efficacy of TNF-alpha blockade with infliximab in patients with systemic lupus erythematosus: long-term follow-up of 13 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:1451–4.
- Aringer M, Smolen JS. Efficacy and safety of TNF-blocker therapy in systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Drug Saf.* 2008;7:411–9.
- Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1390–400.
- Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2793–806.
- Merril JT, Neuwelt M, Wallace DJ, Shanahan JC, Latini KM, Oates JC, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III Systemic Lupus Erythematosus Evaluation of Rituximab Trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62:222–33.
- Merril J, Buyon J, Furie R, Latinis K, Gordon C, Hsieh HJ. Assessment of flares in lupus patients enrolled in a phase III study of rituximab (EXPLORER). *Lupus.* 2011;20:709–16.
- Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum.* 2012;64:1215–26.
- Murray E, Perry M. Off-label use of rituximab in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2010;29:707–16.
- Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Rituximab in systemic lupus erythematosus: a systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus.* 2009;18:767–76.
- Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, Hachulla E, Jouenne R, Combe B, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus. Results from 136 patients from the French Autoimmunity and Rituximab Registry. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2458–66.
- Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009;35:745–57.
- Simon JA, Alcocer-Varela J. ¿Cuál es la definición de rhusus? *Rev Mex Reum.* 2001;16:111–9.
- Martinez JB, Valero AJ, Restrepo JF. Erosive arthropathy: clinical variance in lupus erythematosus and association with anti-CCP case series and review of the literature. *Clin Exp Rheum.* 2007;25:47–53.
- Van Vugt RM, Derksen RH, Kater L, Bijlsma JW. Deforming arthropathy or lupus and rhusus hands in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 1998;57:540–4.
- Andrade-Ortega L, Irazoque-Palazuelos F, López-Villanueva R, Barragán-Navarro Y, Bourget-Pietrasanta F, Díaz-Ceballos M de L, et al. Efficacy of rituximab versus cyclophosphamide in lupus patients with severe manifestations. A randomized and multicenter study. *Reumatol Clin.* 2010;6:250–5.
- Housiau FA, on behalf of European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus Lupus Nephritis Trial Network. RING: rituximab for lupus nephritis with remission as a goal. NCT01673295 [consultado 6 Oct 2012]. Disponible en: www.ClinicalTrials.gov
- Martinez J, Valero A, Bautista J. Erosive arthropathy: clinical variance in lupus erythematosus and association with anti-CCP case series and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25:47–53.
- Damián G, Cabiedes J, Cabral A. Anti-citrullinated peptide antibodies in lupus patients with or without deforming arthropathy. *Lupus.* 2008;17:300–4.
- Chan M, Owen P, Dumpy J, Cox B, Carmichael C, Korendowych E, et al. Associations of erosive arthritis with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and MHC class II alleles in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2008;35:77–83.