



Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

Efectividad y seguridad de rituximab en el lupus eritematoso sistémico. Serie de casos. Experiencia de 2 centros

Vicenç Juan Gómez^a, Irene Carrión-Barberá^b, Tarek Carlos Salman Monte^{b,*},
Asunción Acosta^c, Vicenç Torrente-Segarra^d y Jordi Monfort^b

^a Universitat Pompeu Fabra, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^b Servicio de Reumatología, Hospital del Mar/Parc de Salut-Mar/IMIM, Barcelona, España

^c Servicio de Reumatología, Hospital General de Cataluña, Barcelona, España

^d Servicio de Reumatología, Hospital Comarcal Alt Penedés, Vilafranca del Penedés, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 22 de septiembre de 2017

Aceptado el 2 de agosto de 2018

On-line el 3 de diciembre de 2018

Palabras clave:

Enfermedades autoinmunes

Linfocitos B

Efectividad

Rituximab

Seguridad

Lupus eritematoso sistémico

R E S U M E N

Antecedentes: El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica autoinmune que afecta a múltiples órganos y sistemas. Las células B tienen un papel crítico en la patogénesis del LES. El rituximab (RTX) es un fármaco compuesto por anticuerpos monoclonales quiméricos contra la proteína CD20, produciendo una depleción de linfocitos B.

Objetivo: Analizar la efectividad y la seguridad de RTX en pacientes con LES en práctica clínica.

Métodos: Recogida de variables retrospectiva de los historiales médicos de 20 pacientes con LES tratados con RTX en 2 centros hospitalarios (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y Hospital del Mar, en Barcelona). Se evaluaron variables demográficas, clínicas, serológicas y de tratamiento.

Resultados: Hubo asociación estadísticamente significativa entre las variables a estudio pre y postratamiento siguientes: descenso de SLEDAI ($p < 0,001$), de VSG ($p = 0,017$), en uso de glucocorticoides ($p = 0,025$), de IgM ($p = 0,031$) y aumento de C4 ($p = 0,014$) tras el tratamiento con RTX. Un paciente con LES, síndrome antifosfolípido, importante comorbilidad y afectación lúpica multiorgánica falleció tras un proceso séptico meses después de haber recibido un único ciclo de tratamiento con RTX.

Conclusiones: A pesar de que actualmente RTX no tiene indicación aprobada en ficha técnica para LES, podemos indicar que es efectivo en cuanto a la reducción de la actividad de la enfermedad, ahorrador de corticoides y con un perfil de seguridad aceptable. Se necesitan mayor tiempo de seguimiento y mayor número de pacientes para resolver las dudas todavía existentes sobre el uso de RTX en LES.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Effectiveness and Safety of Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus: A Case Series Describing the Experience of 2 Centers

A B S T R A C T

Background: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease that affects multiple organs and systems. B cells have a critical role in the pathogenesis of SLE. Rituximab (RTX) is a drug composed of chimeric monoclonal antibodies against the CD20 protein, producing a depletion of B lymphocytes.

Objective: To analyze the effectiveness and safety of RTX in patients with SLE in clinical practice.

Methods: Collection of retrospective variables of the medical records of 20 patients with SLE treated with RTX in 2 hospitals (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, and Hospital del Mar, in Barcelona, Spain). We evaluated demographic, clinical, serological and treatment variables.

Keywords:

Autoimmune diseases

B-lymphocytes

Effectiveness

Rituximab

Safety

Systemic lupus erythematosus

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: tareto4@gmail.com, Tsalman@parcdesalutmar.cat (T.C. Salman Monte).

Results: There was a statistically significant association in the following variables collected in the study before and after treatment: there was a decrease in the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) ($P<.001$), erythrocyte sedimentation rate ($P=.017$), use of glucocorticoids ($P=.025$) and IgM values ($P=.031$), as well as an increase in the C4 values ($P=.014$) after treatment with RTX. A patient with SLE, antiphospholipid syndrome, complex comorbidity and multiorgan lupus involvement died after developing a septic process, months after receiving a single treatment cycle with RTX.

Conclusions: Although RTX currently has no official indication approved for SLE, our data suggest that it may be effective in reducing the activity of the disease and as a steroid-sparing agent, with an acceptable safety profile. However, larger follow-up periods with a greater number of patients are needed to solve the remaining doubts about the use of RTX in SLE.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica autoinmune heterogénea caracterizada por la posible afectación de múltiples órganos y sistemas¹. En España su prevalencia se estima en 9 de cada 10.000 habitantes². Aunque su pronóstico ha mejorado en los últimos años, la calidad de vida del paciente con LES es claramente inferior a la de la población general³ y la mortalidad es de 2 a 3 veces mayor⁴. En España existen pocos estudios sobre pacientes con LES que aporten datos consistentes, bien por su carácter local, por el limitado tamaño muestral o debidos a períodos de seguimiento muy cortos⁵.

Las células B tienen un papel crítico en la patogénesis del LES, incluyendo la producción de citocinas, la presentación de autoantígenos, la activación de células T y la producción de autoanticuerpos. La pérdida de tolerancia de las células B puede ser un elemento esencial en la patogénesis del LES, siendo esta una fuerte justificación para el estudio de tratamientos dirigidos a modificar los efectos de las células B en la inmunidad⁶.

El rituximab (RTX) es un medicamento compuesto por anticuerpos monoclonales quiméricos contra la proteína CD20, la cual se encuentra principalmente en la superficie de los linfocitos B⁷. Este fármaco produce una depleción de linfocitos B con potencial efecto en enfermedades inmunomediadas caracterizadas por un exceso de colonias de células B, células B hiperactivas o células B disfuncionales⁸. Hasta la fecha, únicamente se han publicado 2 ensayos clínicos controlados que han evaluado la eficacia y seguridad del RTX en LES moderado-grave (EXPLORER) y LES con nefritis lúpica activa (LUNAR), sin que ambos detectaran diferencias significativas de RTX comparado con placebo tras un año de tratamiento^{9,10}. A pesar de ello, hay publicadas series de pacientes en las que el RTX para LES proporciona beneficio en casos refractarios a los tratamientos convencionales¹¹⁻¹³.

Presentamos una serie de pacientes con LES tratados con RTX en 2 centros de una misma área urbana con el objetivo de analizar las características clínicas de los pacientes tratados y evaluar su efectividad y seguridad.

Métodos

Pacientes

Este estudio es un estudio observacional retrospectivo en forma de series de casos. Los casos se obtuvieron de pacientes con LES que acudían regularmente a las consultas externas de Reumatología, consulta monográfica de Lupus y Hospital de día de Reumatología de 2 centros de Cataluña (España), entre marzo del 2007 y septiembre del 2015 en el Hospital de la Santa Creu y Sant Pau y el Hospital del Mar/Parc de Salut Mar-IMAS de Barcelona. Los pacientes debían cumplir al menos 4 de los 11 criterios de clasificación para LES del

American College of Rheumatology de 1997¹⁴. La recopilación de datos de los pacientes se llevó a cabo de acuerdo con lo acordado en la Declaración de Helsinki.

Variables

Se recogieron las variables sociodemográficas: edad, sexo, duración de la enfermedad; clínicas: actividad (SLEDAI¹⁵) antes y después del tratamiento con RTX (1 g/iv en los días 1 y 15, administrado cada 6 meses por protocolo); serológicas: anticuerpos anti-ADNdc (0-300 UI/ml Hospital del Mar; 1/10 UI Hospital de la Santa Creu i Sant Pau), velocidad de sedimentación globular (VSG) (0-37 mm/h ambos centros), proteína C reactiva (0-0,8 mg/dl ambos centros), complemento C3 (0-90 mg/dl) (85-193 mg/dl) y C4 (0-10 mg/dl) (12-36 mg/dl), niveles de inmunoglobulinas IgA, IgG, IgM (IgA 70-400 mg/dl, IgG 700-1.600 mg/dl, IgM 40-230 mg/dl) (IgA 69-382 mg/dl, IgG 723-1.685 mg/dl, IgM 40-230 mg/dl), fórmula leucocitaria (leucocitos $4,49-12,68 \times 10^9/l$, neutrófilos $2,10-8,89 \times 10^9/l$, linfocitos $1,26-3,35 \times 10^9/l$ (leucocitos $3,80-11,00 \times 10^9/l$, neutrófilos $1,80-7,00 \times 10^9/l$, linfocitos $1,00-4,00 \times 10^9/l$), depleción total de linfocitos B (CD 19 < 1%), dosis de prednisona (mg/día), y de tratamiento: número de ciclos de RTX recibidos en cada paciente durante el seguimiento. Se recogieron datos sobre los efectos adversos, infecciones graves (definidas estas como aquellas infecciones que requieren un ingreso hospitalario o medicación por vía intravenosa) y defunciones.

Análisis estadístico

Se analizaron los datos pre (inmediatamente antes de la administración de un nuevo ciclo de RTX) y posciclo de tratamiento con RTX (a los 3 meses de la administración del tratamiento), describiéndose las variables categóricas con frecuencias y porcentajes y las variables continuas con la mediana y los percentiles 25 y 75. La asociación entre las variables clínicas antes y después del tratamiento con RTX se evaluó mediante el test de la chi al cuadrado de Pearson o McNemar, según correspondía para las variables categóricas, y la prueba de U-Mann-Whitney para las variables continuas. Todos los análisis fueron de 2 colas, y los valores de p se consideraron significativos si $p < 0,05$. Debido a las diferentes unidades y rangos de normalidad de los 2 centros para los datos de las variables: anti-ADNdc, C3, C4, inmunoglobulinas IgA, IgG, IgM y fórmula leucocitaria de los pacientes de ambos centros, solo tuvieron en cuenta resultados superiores, inferiores o dentro del rango de normalidad, sin incluir el valor numérico exacto de cada variable en el análisis. Consecuentemente, nos vimos obligados a tratar estas variables continuas como categóricas en el para poder analizar los resultados conjuntamente de ambos centros. Los análisis estadísticos se realizaron con el software informático SPSS 18.0

Tabla 1
Asociaciones entre el tratamiento con RTX y las diferentes variables pre y postratamiento de los pacientes con LES de ambos centros

Variable y rango de normalidad	Valor pre-RTX	Valor post-RTX	P valor
<i>SLEDAI</i>	10 (8-12) ^a	4 (2-8) ^a	< 0,001
<i>Anti-ADNdc (0-300 UI/ml^b) (1/10 UI^c)</i>			
Normal	6 (31,6%) pacientes	11 (57,9%) pacientes	p = 0,125
Superior	13 (68,4%) pacientes	8 (42,1%) pacientes	
<i>C3 (0-90 mg/dl^b) (85-193 mg/dl^c)</i>			
Inferior	14 (70%) pacientes	9 (45%) pacientes	p = 0,125
Normal	6 (30%) pacientes	11 (55%) pacientes	
<i>C4 (0-10 mg/dl^b) (12-36 mg/dl^c)</i>			
Inferior	8 (40%) pacientes	0 (0%) pacientes	p = 0,014
Normal	12 (60%) pacientes	18 (90%) pacientes	
Superior	0 (0%) pacientes	2 (10%) pacientes	
<i>Leucocitos (4,49-12,68 × 10E9/l^b, 3,80-11 × 10E9/l^c)</i>			
Leucopenia	4 (20%) pacientes	2 (10%) pacientes	p = 0,687
Normal	16 (80%) pacientes	18 (90%) pacientes	
<i>Neutrófilos (2,10-8,89 × 10E9/l^b, 1,80-7 × 10E9/l^c)</i>			
Neutropenia	5 (25%) pacientes	2 (10%) pacientes	p = 0,247
Normal	15 (75%) pacientes	17 (85%) pacientes	
Neutrofilia	0 (0%) pacientes	1 (5%) pacientes	
<i>Linfocitos (1,26-3,35 × 10E9/l^b, 1,00-4 × 10E9/l^c)</i>			
Linfopenia	4 (20%) pacientes	5 (25%) pacientes	p = 1,000
Normal	16 (80%) pacientes	15 (75%) pacientes	
<i>VSG [0-37 mm/h en ambos centros]</i>	33,5 (15,2-54,7) ^a	18,5 (5,7-27,7) ^a	p = 0,017
<i>PCR [0-0,8 mg/dl en ambos centros]</i>	1,6 (0,4-13,0) ^a	1,0 (0,6-3,9) ^a	p = 0,193
<i>Glucocorticoides (prednisona en mg/día)</i>			p = 0,025
0	1 (5%) pacientes	7 (35%) pacientes	
2,5	0 (0%) pacientes	1 (5%) pacientes	
5	6 (30%) pacientes	9 (45%) pacientes	
7,5	1 (5%) pacientes	0 (0%) pacientes	
10	6 (30%) pacientes	1 (5%) pacientes	
12,5	0 (0%) pacientes	0 (0%) pacientes	
15	6 (30%) pacientes	2 (10%) pacientes	
<i>IgA (70-400 mg/dl^b, 69-382 mg/dl^c)</i>			
Inferior	3 (15,8%) pacientes	2 (10,5%) pacientes	p = 0,368
Normal	13 (68,4%) pacientes	15 (78,9%) pacientes	
Superior	3 (15,8%) pacientes	2 (10,5%) pacientes	
<i>IgM (40-230 mg/dl^b, 0-230 mg/dl^c)</i>			
Inferior	1 (5,3%) pacientes	7 (36,8%) pacientes	p = 0,031
Normal	18 (94,7%) pacientes	12 (63,2%) pacientes	
<i>IgG (700-1.600 mg/dl^b, 723-1.685 mg/dl^c)</i>			
Inferior	0 (0%) pacientes	1 (5,3%) pacientes	p = 0,135
Normal	10 (52,6%) pacientes	12 (63,1%) pacientes	
Superior	9 (47,4%) pacientes	6 (31,5%) pacientes	

^a p25-p75: el resultado que aparece entre los paréntesis se corresponde con los percentiles 25 y 75.

^b Valores normalidad en Hospital del Mar, Barcelona.

^c Valores de la normalidad en Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

(IBM Inc., SPSS Inc. Released 2009. PASW Statistics for Windows, Version 18.0. Chicago: SPSS Inc.).

Resultados

Se incluyó a un total de 20 pacientes, 16 mujeres y 4 varones, con una edad media de 43,9 ± 15,8 años, con un tiempo de seguimiento desde el diagnóstico de LES hasta el comienzo de tratamiento con RTX de 10,9 ± 8,8 años, y recibieron una media de 3,5 ± 1,7 ciclos de RTX. De los 20 pacientes, las manifestaciones resistentes a tratamiento inmunosupresor convencional y por las que se indicó tratamiento con RTX fueron: artritis (n=10), nefropatía (n=8), afectación hematológica (n=6), cutánea (n=5), pericarditis (n=3), pulmón encogido (n=1) y afectación del sistema nervioso central (n=1). Los fármacos inmunosupresores que habían recibido previamente y a los que no habían presentado respuesta fueron: micofenolato de mofetil (MMF) (n=8), cloroquina (n=6), azatioprina (n=9), ciclofosfamida (n=5), hidroxiclороquina

(n=8) y metotrexato (n=3). De los 20 pacientes, se monitorizó la depleción de linfocitos B (% CD 19 a los 3 meses de la perfusión) a 15 pacientes. De esos 15 pacientes, 8 presentaron una depleción total de linfocitos B (CD 19 < 1%).

Hubo asociación estadísticamente significativa entre las variables a estudio pre y postratamiento siguientes: descenso de SLEDAI de una media de 10 (8-12) (p25-p75) a 4 (2-8) puntos (p < 0,001), descenso de VSG de una media de 33,5 (15,2-54,7) a 18,5 (5,7-27,7) (p=0,017), descenso en el uso de glucocorticoides donde previamente al tratamiento un 65% de los pacientes tomaban dosis mayores de 5 mg/día y después del tratamiento el 85% de los pacientes tomaban dosis menores o iguales a 5 mg/día (p=0,025), descenso de IgM pasando de 1 a 7 pacientes con valores inferiores a los rangos de normalidad (p=0,031) y aumento de C4 con un 100% de pacientes con valores normales o superiores de C4 tras el tratamiento con RTX (p=0,014) (tabla 1). No hubo una reducción significativa del nivel plasmático del anticuerpos anti-DNAdc, pero sí se encontró una tendencia a la reducción (disminuyó en 8 de los 13 pacientes en los que se presentaba elevado antes del

tratamiento con RTX) ($p=0,125$). Para los resultados de las variables categóricas de la [tabla 1](#) que indican «inferior», «superior» o «normal», hacen referencia a cuántos pacientes en porcentaje se encuentran con valores por debajo, por encima o dentro, en función del rango de normalidad de cada variable, respectivamente.

Un paciente con LES, síndrome antifosfolípido, importante comorbilidad (hipertenso, dislipidémico, diabético, antecedentes cardiopatía isquémica, polimedcado) y afectación lúpica multiorgánica falleció tras un proceso séptico meses después de haber recibido un único ciclo de tratamiento con RTX. En cuanto al resto de los pacientes, no se hallaron, durante el seguimiento, mayor incidencia de infecciones graves ni de mortalidad.

Discusión

Tras la experiencia de 2 centros se han obtenido resultados significativos a favor del uso de RTX en LES refractario a terapia convencional en cuanto a efectividad expresada como reducción en cifra de SLEDAI tras el tratamiento, acorde con algunas de las experiencias previas publicadas^{13,16,17}.

Hasta la fecha, solo ha habido 2 ensayos clínicos controlados que han evaluado la eficacia y la seguridad del uso de RTX en LES, los estudios LUNAR⁹ y EXPLORER¹⁰. En total, se incluyó a 401 pacientes, sin poder llegar a demostrar la eficacia de RTX al compararla con el grupo control. Es de destacar que los pacientes seleccionados en los 2 ensayos mantuvieron el régimen de tratamiento inmunosupresor prescrito con anterioridad. En el estudio LUNAR se comparó la respuesta en pacientes afectados de nefritis lúpica tratados con glucocorticoides y MMF aleatorizados a placebo o RTX, objetivándose una respuesta renal parcial, aunque no completa⁹. En el estudio EXPLORER, el grupo de RTX no presentó respuesta British Isles Lupus Assessment Group (BILAG)¹⁸ significativa frente al grupo placebo tratados con AZA, MMF y glucocorticoides¹⁰. En ambos estudios se comparó RTX vs. placebo en pacientes en tratamiento con inmunosupresores y glucocorticoides, lo que podría haber minimizado las diferencias en cuanto a los resultados en eficacia¹². Además, se midió la actividad del LES con índices más sencillos que en otros ensayos clínicos aleatorizados, como por ejemplo en el estudio de eficacia del belimumab, el estudio BLISS, en el que se utilizó un índice de actividad compuesto llamado *SLE Responder Index* (SRI)¹⁹. Por tanto y, pese a no haber demostrado un claro efecto positivo añadido al tratamiento con MMF en ensayos clínicos, RTX puede ser un fármaco eficaz en el control de pacientes refractarios a tratamiento inmunosupresor habitual, especialmente ciclofosfamida y MMF.

Que el RTX es efectivo en el tratamiento del LES tanto para las manifestaciones extrarrenales como para las renales parece cada vez más evidente. Hay numerosas series y registros que han demostrado su eficacia en el tratamiento del LES como son el registro UK-Biogeas¹¹, el BILAG-BR²⁰, el estudio LESIMAB¹² y el registro francés AIR¹³, donde los resultados para eficacia varían desde el 49–71% de respuesta completa a los 6 meses en el global de manifestaciones de la enfermedad.

Si evaluamos los resultados de los diferentes estudios por lo que respecta a afectación de órganos y aparatos, podemos enumerar los beneficios de RTX en distintas afectaciones del LES. En la cohorte LESIMAB el 93% de los pacientes que presentaban artritis activa al iniciar el tratamiento respondieron a RTX¹²; una revisión de 100 pacientes tratados con RTX también observó esta eficacia de RTX a nivel articular²¹, y también encontramos datos favorables en el tratamiento de la artritis en el registro AIR¹³. Sobre la afectación del sistema nervioso central, la experiencia con RTX es escasa y se limita a varias series de casos publicadas²². Los resultados en el tratamiento de afectación hematológica también han

sido positivos, sobre todo en trombocitopenias^{17,21}. En cuanto a nefropatía, hay una amplia evidencia sobre su efectividad^{23,24}, e incluso las nuevas tendencias instan a investigar el cese en el uso de glucocorticoides en el tratamiento de mantenimiento de esta afectación. El régimen de tratamiento descrito es «rituxilup», en el que se demuestra en 50 pacientes que el uso del régimen de tratamiento consistente en 2 dosis de RTX (1 g/iv) asociado a metilprednisolona (500 mg/iv) en los días 1 y 15, y tratamiento de mantenimiento con MMF oral en pacientes con nefropatía, permite evitar los glucocorticoides en el tratamiento de mantenimiento²⁵.

Por todo esto, RTX debe reservarse para pacientes con actividad moderada o grave y respuesta insuficiente, o pacientes resistentes al tratamiento estándar con glucocorticoides e inmunosupresores.

La necesidad de dosis altas de glucocorticoides para mantener el control de la enfermedad también podría constituir otra posible indicación²⁶. En nuestro estudio se han obtenido resultados significativos en cuanto a reducción de dosis media de corticoides pre y postratamiento, al igual que han observado otras series^{13,17,20,27,28}, dato importante ya que se evitarían los efectos secundarios de los glucocorticoides a altas dosis en el durante largos períodos.

Otros datos que apoyan que RTX disminuye la actividad inflamatoria en LES es la obtención en nuestro trabajo de resultados significativos en la reducción de la VSG pre y postratamiento, así como el aumento de C4. Por lo que respecta a los valores de anti-DNAc, no se halló una reducción significativa del nivel plasmático pre y postratamiento, pero sí que hubo una tendencia a la reducción (disminuyó en 8 de los 13 pacientes en los que se presentaba elevado antes del tratamiento con RTX), algo que se ha evidenciado previamente en otras series publicadas^{9,11}.

En referencia a la seguridad, no hay grandes series sobre fármaco-vigilancia y gestión del riesgo en LES pero se ha visto que el uso de RTX es seguro durante al menos 6–12 meses²⁹. Está ampliamente documentado que el tratamiento repetido con RTX induce hipogammaglobulinemia³⁰. Las consecuencias de una hipogammaglobulinemia mantenida con el uso repetido de RTX todavía se desconocen. En nuestra cohorte de pacientes hubo relación significativa para el descenso de IgM pre y postratamiento, sin haber podido relacionarse con ningún tipo de proceso infeccioso. Asimismo, no se encontraron efectos adversos graves, así como ningún caso de hepatitis B en nuestra serie. En cuanto a las defunciones, un paciente con LES y síndrome antifosfolípido con pluripatología y afectación multiorgánica falleció por un proceso séptico meses después del tratamiento con RTX.

Como marcador de respuesta al tratamiento con RTX se han monitorizado los niveles de células B en nuestro estudio, como se ha realizado tradicionalmente en pacientes con artritis reumatoide tratados con RTX⁸. De los 20 pacientes, se monitorizó la depleción de linfocitos B (porcentaje de CD 19 a los 3 meses de la perfusión) en 15. De esos 15 pacientes, 8 presentaron una depleción total de linfocitos B (CD 19 < 1%).

Algunas cuestiones quedan sin resolver, como por ejemplo si se debe mantener la terapia inmunosupresora previa o el número de ciclos de RTX que se deben pautar tras iniciar el tratamiento. En general, se aconseja mantener la terapia inmunosupresora previa en aquellos pacientes en los que se ha hallado una respuesta insuficiente, pero hay que prestar especial atención al riesgo-beneficio del uso combinado de ciertos inmunosupresores, ya que hay un elevado riesgo de toxicidad, como por ejemplo con la combinación RTX-CFM. En ausencia de actividad lúpica, no se recomienda la administración sistemática de nuevos ciclos de RTX, salvo en pacientes con brotes particularmente graves de enfermedad²⁶.

Las principales limitaciones del estudio han sido el escaso tamaño muestral, las diferencias entre centros, la recogida de datos, los diferentes rangos de normalidad y las unidades de cada

variable según el centro de donde provenían, comportando todo ello la consecuente pérdida de validez interna y externa.

En conclusión, y a pesar de que actualmente RTX no tiene indicación aprobada en ficha técnica para LES, tras los resultados de nuestro estudio podemos indicar que es efectivo en cuanto a la reducción de algunas medidas de actividad y como ahorrador de glucocorticoides. En cuanto a la seguridad, en nuestra serie hubo una muerte en un paciente complejo con gran actividad del LES y síndrome antifosfolipídico secundario, pero el uso de RTX presentó una seguridad aceptable en el resto de los pacientes. Se necesita un mayor tiempo de seguimiento y con mayor número de pacientes para poder resolver las dudas todavía existentes sobre el uso de RTX en LES.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés para la realización de este trabajo.

Bibliografía

- Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2008;358:929–39.
- Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: Results from a national survey. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:1040–5.
- McElhone K, Abbott J, Teh LS. A review of health related quality of life in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15:633–43.
- Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2550–7.
- Cervera R, Khamashta MA, Hughes GRV. The Euro-lupus project: Epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus* [Internet]. 2009;18:869–74 [consultado 20 May 2017]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671784>.
- Renaudineau Y, Pers J-O, Bendaoud B, Jamin C, Youinou P. Dysfunctional B cells in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2004;3:516–23.
- Reff ME, Carner K, Chambers KS, Chinn PC, Leonard JE, Raab R, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood*. 1994;83:435–45.
- Edwards JCW, Szczeplński L, Szechiński J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* [Internet]. 2004;350:2572–81 [consultado 20 May 2017]. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa032534>.
- Furie R, Looney RJ, Rovin B, Latinis KM, Appel G, Sanchez-Guerrero J, et al. Efficacy and safety of rituximab in subjects with active proliferative lupus nephritis (LN): Results from the randomized, double-blind phase III lunar study. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2009;60:1149 [consultado 20 May 2017]. Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L70373517%5Cnhttp://www.blackwellpublishing.com/acrmeeeting/abstract.asp?MeetingID=761&id=80773%5Cnhttps://doi.org/10.1002/art.26223>.
- Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis 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.
- Díaz-Lagares C, Croca S, Sangle S, Vital EM, Catapano F, Martínez-Berriotoxa A, et al. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: Pooled data from European cohorts. *Autoimmunity Reviews*. 2012;11:357–64 [consultado 21 May 2017].
- Marenco JL, Fernández-Nebro A. Experiencia con rituximab en el tratamiento de pacientes con lupus. *La base de datos LESIMAB*. *Reumatol Clin*. 2010;6:28–33.
- 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.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1997;40:1725 [consultado 21 May 2017]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9324032>.
- Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI —A disease-activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum*. 1992;35:630–40.
- Gottenberg J-E, Guillemin L, Lambotte O, Combe B, Allanore Y, Cantagrel A, et al. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:913–20.
- García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Sandoval-Cruz M, Soto-Vega E, Beltrán-Castillo A, Jiménez-Hernández M, et al. Anti-CD20 therapy in patients with refractory systemic lupus erythematosus: A longitudinal analysis of 52 Hispanic patients. *Lupus*. 2010;19:213–9.
- Symmons DPM, Coppock JS, Bacon PA, Bresnihan B, Isenberg DA, Maddison P, et al. Development and assessment of a computerized index of clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *QJM*. 1988;69:927–37.
- Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzova D, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2011;63:3918–30 [consultado 23 May 2017]. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/art.30613>.
- McCarthy EM, Sutton E, Nesbit S, White J, Parker B, Jayne D, et al., British Isles Lupus Assessment Group Biologics Register. Short-term efficacy and safety of rituximab therapy in refractory systemic lupus erythematosus: Results from the British Isles Lupus Assessment Group Biologics Register. *Rheumatology*. 2017;57:470–9.
- Sfikakis PP, Boletis JN, Tsokos GC. Rituximab anti-B-cell therapy in systemic lupus erythematosus: pointing to the future. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17:550–7.
- Contis A, Vanquaethem H, Truchetet M-E, Couzi L, Rigotherier C, Richez C, et al. Analysis of the effectiveness and safety of rituximab in patients with refractory lupus nephritis: A chart review. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2016;35:517–22 [consultado 23 May 2017]. Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L607779760%5Cnhttps://doi.org/10.1007/s10067-015-3166-9%5Cnhttp://findit.library.jhu.edu/resolve?sid=EMBASE&issn=14349949&id=doi:10.1007/s10067-015-3166-9&atitle=Analysis+of+the+effect>.
- Pepper R, Griffith M, Kirwan C, Levy J, Taube D, Pusey C, et al. Rituximab is an effective treatment for lupus nephritis and allows a reduction in maintenance steroids. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:3717–23.
- Van Vollenhoven RF, Gunnarsson I, Welin-Henriksson E, Sundelin B, Osterborg A, Jacobson SH, et al. Biopsy-verified response of severe lupus nephritis to treatment with rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) plus cyclophosphamide after biopsy-documented failure to respond to cyclophosphamide alone. *Scand J Rheumatol*. 2004;33:423–7.
- Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, Cook HT, Levy JB, Griffith M, et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2013;72:1280–6 [consultado 24 May 2017]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23740227%5Cnhttp://ard.bmj.com/content/72/8/1280.full.pdf>.
- Calvo-Alén J, Silva-Fernández L, Úcar-Angulo E, Pego-Reigosa JM, Olivé A, Martínez-Fernández C, et al. SER consensus statement on the use of biologic therapy for systemic lupus erythematosus. *Reumatol Clin* [Internet]. 2013;9:281–96 [consultado 25 May 2017]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23871156>.
- Looney RJ, Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, Young F, Arend LJ, et al. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: A phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2580–9.
- Smith KGC, Jones RB, Burns SM, Jayne DRW. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis: Remission, relapse, and re-treatment. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2970–82.
- Ng KP, Leandro MJ, Edwards JC, Ehrenstein MR, Cambridge G, Isenberg DA. Repeated B cell depletion in treatment of refractory systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:942–5.
- Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd, Keystone EC, Fleischmann RM, Furst DE, et al. 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* [Internet]. 2013;72:1496–502 [consultado 26 May 2017]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23136242http://ard.bmj.com/content/72/9/1496.full.pdf%5Cnhttp://ard.bmj.com/content/72/9/1496.full.pdf>.